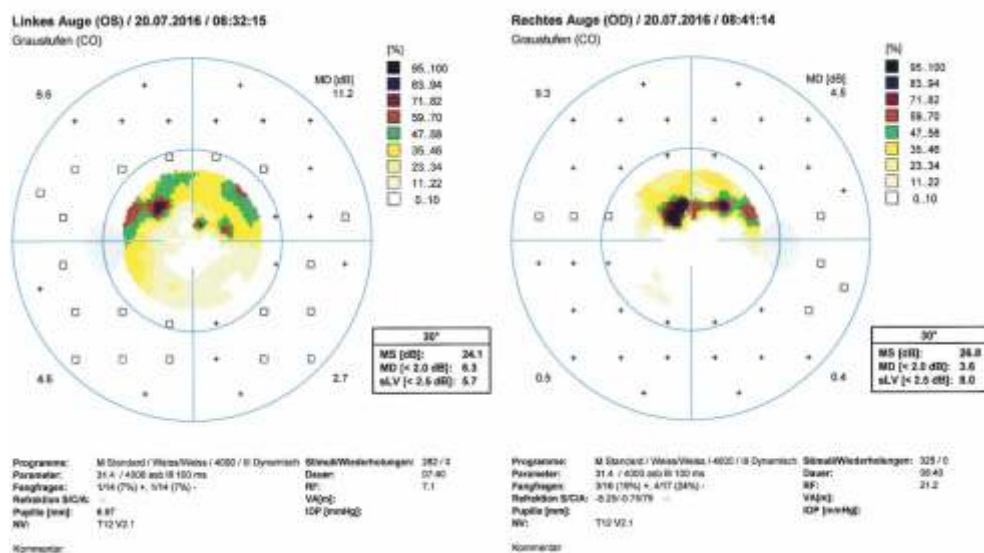




BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ ГЛАУКОМА



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Publication of the “National Academy Glaucoma” Foundation, Sofia, Bulgaria

СЪДЪРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

1. Няма увеличен риск от персистиращо повишение на вътреочното налягане след многократно приложение на анти-VEGF инжекции

М. Г. Тодорова, И. Лампракис, М. Грюеб, Т. Шлоте

2. Характеристики офталмотонуса на фоне различни режими на лечение у болни с първична откритоуголна глаукома

Авдеев В., Александров С., Бакунина А., Белая А., Брежнев Ю., Волкова В., Габдрахманов М., Газизова Р., Галимова Б., Гарькавенко В., Гетманова М., Городничий В., Гусаревич А., Дорофеев А., Дюкарева Ф., Завадский Ч., Захидов Б., Зверева Г., Каримов Р., Кондракова В., Куроедов В., Ланин Н., Ловпаче Н., Молчанова В., Назорнова М., Онуфрийчук Н., Петров Ю., Рожко И., Сангилбаева О., Селезнев В., Таштитова Б., Усманов В., Хохлова С., Шахалова П., Шевчук В.

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА РЕТИНАТА

3. Невродегенерация на ретината - първа проява в развитието на диабетната ретинопатия

Д. Косева, З. Златарова

КЛИНИЧНА ГЕНЕТИКА

4. Клинично-генетична диагностика на юношеската първична откритоуголна глаукома

А. Попова

CONTENTS

DIAGNOSIS AND TREATMENT

4 1. No increased risk of sustained intraocular pressure elevation following multiple anti-VEGF injections

M. G. Todorova, I. Lamprakis, M. Grueb, T. Schlote

10 2. Characteristics of IOP-levels in patients with primary open-angle glaucoma with different types of treatments

Avdeev V., Alexandrov S., Bakunina A., Belaya A., Brezhnev Yu., Volkova V., Gabdrakhmanov M., Gazizova R., Galimova B., Garkavenko V., Getmanova M., Gorodnichy V., Gusarevitch A., Dorofeev A., Dyukareva F., Zavadsky Ch., Zakhidov B., Zvereva G., Karimov R., Kondrakova V., Kuroyedov V., Lanin N., Lovpache N., Molchanova V., Nagornova M., Onufriychuk N., Petrov Yu., Rozhko I., Sangilbayeva O., Seleznev V., Tashtitova L.B., Usmanov V., Khohlova S., Shakhalova P., Sevciuc V.

DISEASES OF THE RETINA

25 3. Retinal neurodegeneration - first manifestation in the development of diabetic retinopathy

D. Koseva, Z. Zlatarova

CLINICAL GENETIC

31 4. Clinical-genetic diagnosis of Juvenile-onset open-angle primary glaucoma

A. Popova

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Проф. г-р Ботьо Ангелов, г.м.
 Медицински институт, Очна клиника
 Министерство на вътрешните работи, София, България

EDITOR-IN-CHIEF:

Prof. Botio Anguelov, MD, PhD
 Medical Institute, Eye Clinic
 Ministry of Interior, Sofia, Bulgaria

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Проф. г-р Силвия Черникова, г.м., г.м.н.

Катедра по неврология, МУ
 УМБАЛ „Александровска“, София, България

Проф. г-р Габор Холо, г.м., г.м.н.

Катедра по офталмология
 Университетска болница „Семелвейс“, Будапеща, Унгария

Проф. г-р Милко Илиев, г.м.

Катедра по офталмология
 Университетска болница, Берн, Швейцария

Доц. г-р Барбара Цвенкел, г.м.

Очна клиника, Университетски медицински център Любляна
 Любляна, Словения

Проф. г-р Фотис Топузис, г.м.

Университет „Аристотел“, Болница АХЕПА
 Катедра по офталмология, Солун, Гърция

Проф. г-р Александър Куроедов, г.м., г.м.н.

2-ра Централна Военна болница „Мандрика“
 Катедра по офталмология
 Държавен медицински университет, Москва, Русия

Доц. г-р Пол Чю, г.м.

Катедра по офталмология
 Национална университетска болница, Сингапур

Д-р Терек Шарауи

Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки
 Женевски университет, Швейцария

Проф. г-р Антонио Мартинес, г.м.

Катедра по офталмология
 Университет „Сантяго де Компостела“
 Ла Коруня, Испания

Проф. г-р Робърт Уейнреб

Очен център „Шилей“, Глаукомен център „Хамилтън“
 Калифорнийски университет, Сан Диего, Калифорния, САЩ

Проф. г-р Тануж Дада

Център по очни науки „Д-р Раджендра Прасада“
 Институт по медицински науки, Ню Делхи, Индия

Д-р Антон Хомер

Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

Проф. г-р Шломо Меламед, г.м.

Глаукомен център „Сам Ротберг“
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

Доц. г-р Радуил Цеков, г.м.

Институт „Роскамп“, Сарасота, Флорида, Очен Институт,
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

Проф. г-р Гас Газард, г.м.

Университетска очна болница „Мурфилдс“
 Лондон, Великобритания

Проф. г-р Алън Харис, г.м.

Глаукомен изследователски и диагностичен център
 Очен институт „Глик“, Медицински университет, Индианаполис,
 Индиана, САЩ

Проф. г-р Леополд Шметерер, г.м.

Център по медицинска физика и биомедицинско инженерство
 Медицински университет, Виена, Австрия

Проф. г-р Алфонсо Антон, г.м.

Отделение по глаукома и Изследователски отдел
 Институт „Катала де ретина“, Барселона, Испания

Проф. г-р Татяна Имшенетская, г.м.н.

Катедра по офталмология,
 Беларуската Медицинска Академия за Следдипломно Обучение,
 Минск, Беларус

Проф. г-р Светлана Анисимова, г.м.н.

Катедра по офталмология,
 Медико-стоматологичен университет, Москва, Русия

Проф. г-р Предрог Йованович, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Проф. г-р Весна Димовска, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Скопие, Македония

Доц. г-р Маргарита Тодорова, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Базел, Швейцария

Доц. г-р Жасмина Джорджевич-Йосич, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Д-р Боряна Цветкова

Страсбург, Франция

EDITORIAL BOARD:

Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSci

Department of Neurology, Medical University
 „Alexandrovska“ Hospital, Sofia, Bulgaria

Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci

Department of Ophthalmology
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

Prof. Milko Iliev, MD, PhD

Department of Ophthalmology
 University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD

Eye Clinic, University Medical Centre Ljubljana
 Ljubljana, Slovenia

Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD

Aristotle University, AHEPA Hospital
 Department of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece

Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci

Mandryka 2nd Central Clinical Hospital
 Department of Ophthalmology
 Russian State Medical University, Moscow, Russia

Assoc. Prof. Paul Chew, MD, PhD

Department of Ophthalmology
 National University Hospital, Singapore

Tarek Shaarawy, MD

Glaucoma sector, Department of Clinical Neurosciences,
 University of Geneva, Switzerland

Prof. Antonio Martínez, MD, PhD

Department of Ophthalmology
 University of Santiago de Compostela
 La Coruña, Spain

Prof. Robert Weinreb, MD

Shiley Eye Center, Hamilton Glaucoma Center
 University of California, San Diego, California, USA

Prof. Tanuj Dada, MD

Dr Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences
 All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Anton Hommer, MD

Glaucoma Unit, Hera Hospital, Vienna, Austria

Prof. Shlomo Melamed, MD, PhD

The Sam Rothberg Glaucoma Center
 Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

Assoc. Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD

The Roskamp Institute, Sarasota, Florida
 USF Eye Institute, Tampa, Florida, USA

Prof. Gus Gazzard, MD, PhD

Moorfields Eye Hospital
 London, United Kingdom

Prof. Alon Harris, MD, PhD

Glaucoma Research and Diagnostic Center
 Glick Eye Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis,
 Indiana, USA

Prof. Leopold Schmetterer, MD, PhD

Center for Medical Physics and Biomedical Engineering
 Medical University, Vienna, Austria

Prof. Alfonso Anton, MD, PhD

Glaucoma Department and Research Department
 Institute Catala de Retina, Barcelona, Spain

Prof. Tatsiana Imshenetskaya, MD, Dsci

Department of Ophthalmology,
 Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
 Minsk, Belarus

Prof. Svetlana Anisimova, MD, Dsci

Department of Ophthalmology,
 State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Prof. Predrag Jovanović, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Prof. Vesna Dimovska, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Skopje, Macedonia

Assoc. Prof. Margarita Todorova, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Basel, Switzerland

Assoc. Prof. Jasmina Djordjević-Jocić, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Boriana Tzvetkova, MD

Strasbourg, France



“National Academy Glaucoma” Foundation XII International Symposium of “National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, 6 April 2019, Hotel “Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на **XII Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”**, който ще се състои в гр. София на **6 Април 2019 г. в Хотел „Форум”**.

В рамките на симпозиума ще се проведе и **сесия „Ретина”**.

При желание от Ваша страна да изнесете доклад в рамките на симпозиума, моля да изпратите резюме със заглавие, автори и институция на български и английски език до **1-ви март 2019 г.** на електронната поща на фондацията.

За контакти, регистрация и информация: **E-mail: botio.ang@abv.bg**

Проф. д-р Ботьо Ангелов д.м.
Учредител и Управител на Фондация „Национална Академия Глаукома”

No increased risk of sustained intraocular pressure elevation following multiple anti-VEGF injections

¹M. G. Todorova, ^{1,2}I. Lamprakis, ³M. Grueb, ²T. Schlote

¹University of Basel, Switzerland, ²Ambimed Basel AG, Basel, Switzerland, ³Villa im Lindengarte, Breisach, Germany

Abstract

Background: To evaluate the long-term effect of multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections on intraocular pressure (IOP) in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema (DME) and retinal vein occlusion (RVO).

Methods: IOP was recorded on 50 eyes of 50 patients, which underwent multiple (≥ 10) intravitreal anti-VEGF injections due to AMD, DME or RVO. The IOP (mmHg) was measured after every injection on the first postoperative day and the IOP magnitude difference (after first injection - after every following injection (input-output IOP) was calculated. IOP values >21 mmHg were regarded as abnormal. The effect of the number of injections on IOP was analyzed. In addition, subgroup analyses were performed in order to evaluate the possible effect of the underlined pathology (AMD, DME, RVO), preexisting glaucoma, pseudophakia, as well as the VEGF inhibitors used.

Results: A total of 669 IOP measurements were analyzed, where 76% of eyes had AMD, 16% RVO and 8% DME. In 43 of the eyes (86%), no long-term IOP elevation was recorded. In 7 eyes (42%), transient IOP >21 mmHg was measured in 2.8% ($n=19$) of all IOP measurements, where 8 out of 19 were seen in one eye (one patient). In general, there was no increasing risk of IOP elevation with time, no case of sustained IOP elevation and no necessity for additional long-term glaucoma treatment. Eyes with pre-existing glaucoma had significantly higher risk for transient IOP elevation ($p=0.044$). The IOP magnitude difference within groups showed a mean IOP increase of 0.30 mmHg in the AMD group, whereas a mean IOP decrease of 1.87 mmHg in the RVO group ($p=0.034$), and no magnitude difference in the DME group.

Conclusions: Results of our study confirm no increased risk of sustained IOP elevation following multiple anti-VEGF injections. Nevertheless, even if the majority of eyes never developed IOP elevation following anti-VEGF treatment, care should be taken in eyes with pre-existing glaucoma, which seem to be predisposed for IOP elevation.

Key words: Age-related macular degeneration, diabetic macular edema, glaucoma, intraocular pressure, retinal vein occlusion, VEGF inhibitors.

Background

The advent of pharmacotherapy with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF inhibitors) has greatly improved the results of the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD), retinal vein occlusion (RVO) and diabetic macular edema (DME) [1-3].

In general, intravitreal anti-VEGF treatment is a safe and low risk procedure. Nevertheless, complications as uveitis, retinal vascular events, vitreous hemorrhage, retinal detachment, or endophthalmitis, even if rare, have been reported to occur in anti-VEGF treated patients [4].

Elevations in intraocular pressure (IOP) following the introduction of additional fluid into the vitreous cavity by the 0.05 ml anti-VEGF injection are common, but though to be transient [5]. On the other hand, multiple injections may increase the risk of complications and may represent a risk factor itself.

Review of the literature to date reveals contradictory results regarding the risk of IOP elevation following anti-VEGF injections [6, 7, 8]. Some publications have reported on increased risk of sustained IOP elevation (increased IOP at two or more consecutive visits) in normotensive patients after multiple anti-VEGF injections [6, 7]. Sustained IOP

elevation has been observed after injection of Bevacizumab or Ranibizumab in eyes with neovascular AMD, where the majority of these eyes required glaucoma therapy. Here, a prevalence of up to 11% of all treated eyes has been reported [6]. In contrast hetero, other studies found no association between the history of multiple intravitreal anti-VEGF injections and the IOP elevation [8]. Furthermore, some of the studies included many eyes, which cannot be regarded as multiple injections. Thus, there is confusion on whether an increased risk of IOP elevation after multiple anti-VEGF injections does really occur, but also, whether any additional risk factors exist, and whether the underlying pathology (AMD, DME or RVO) may increase the risk of IOP elevation.

Based on our contrary personal experiences, we are interested if the suspected sustained IOP elevation following multiple anti-VEGF injections does exist. Thus, the primary goal of the present study is to evaluate the long-term effect of multiple (at least 10) intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections on IOP. The secondary goal of the study was to evaluate the effect of any possible factors on IOP elevation, as the underlying pathology (neovascular AMD, DME, or RVO), the pre-existing glaucoma, as well as the anti-VEGF medication used.

Methods

This cohort study followed the principles of the Declaration of Helsinki. All participants signed an informed consent. Data from patients with neovascular AMD, DME or RVO who underwent multiple injections (more than 10) of anti-VEGF agents (Ranibizumab 0.5 mg/0.05 ml, Bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml, Aflibercept 2 mg/0.05 ml) were retrospectively analyzed. All patients received intravitreal injections in both eyes, but only the eye with the higher number of injections was chosen for statistical analyses. Patients data were collected from several practices in Germany and Switzerland (T. Schlote, Basel, Switzerland; M. Grüb, Breisach, Germany; M. Tuppek, Basel, Switzerland; Heuberger Klinik Olten, Switzerland). All injections took place in the sterile environment of an operating room and were performed, after application of topical anesthesia (Oxytetracaine, eye drops), using an infero-temporal approach, 3.5 - 4 mm away from limbus. In general, no IOP lowering agents were given following the procedure, while any pre-existing glaucoma medication was continued.

For the purpose of this study we defined "sustained elevation" as the elevation of the IOP above 21 mmHg in three or more consecutive visits, or every increased elevation of >25 mmHg in two consecutive visits. The latter however, indicated medical intervention in order to bring the IOP within the normal level. Any other IOP elevation was referred IOP as "transient".

Due to the poor compliance of some patients, that neither come to the consultations, nor accepted anti-VEGF treatment in a one- or two-months basis, the exact intervals were not taken into consideration. Patients, who paused their therapy for more than 12 weeks were excluded from the study, as well.

For each patient we created demographic data, including the total number of injections, medication used, glaucoma - and phakic status, as well as the IOP measurements prior - and following the treatment. Patients with preexisting glaucoma were on IOP-lowering drops but none of them had trabeculectomy or tube shunt glaucoma filtration surgery.

All patients received after each injection topical antibiotic treatment (Tobramycin, Alcon, Switzerland, SA) for 5 days (tid).

On the first day after the anti-VEGF injection IOP measurement was performed using applanation tonometry (Goldmann) in all practices, except for one where the Reichert AT550 non-contact tonometer (Buffalo, NY, USA) was used. Studies have shown statistically comparable results from AT550 NCT tonometry against those with the contact applanation

tonometry [9]. Following that and as the IOP in every case was consistently measured with the same tonometry device, we included in the study all eyes. An IOP >21 mmHg was categorized as elevated. A detailed ophthalmological examination, including a slit lamp - and a posterior segment biomicroscopy, was performed, where any possible complications were recorded, as well.

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package version 20 (SPSS, Chicago, IL). The Wilk-Shapiro and the Kolmogorov-Smirnov tests, as well as normal Q-Q Plots were used to determine whether the data were normally distributed. Additionally, we categorized the data based on the underlying pathology into groups (AMD-, DME- and RVO-groups) in order to examine any possible differences (ANOVA-test). Further subgroup analysis (glaucoma versus non-glaucoma/Bevacizumab versus Ranibizumab and versus Aflibercept/phakic versus pseudophakic) was performed with the Chi-square test. Boxplots are used to present the input and output IOP values graphically. We defined the input IOP value as the one measured after the first injection and the output IOP values as those following each injection after the second one.

Results

A total of 50 eyes (26 right & 24 left eyes) of 50 Caucasian patients (age-range 51 - 92 years), which received at least 10 intravitreal anti-VEGF injections between September 2013 and July 2014, were recruited. Altogether, 669 post-injection measurements of intraocular pressure (IOP) were analyzed. Demographic data of the patient are presented in Table 1.

From a total of 669 anti-VEGF injections, only 19 IOP measurements were higher than 21 mmHg at the first postoperative day [range: 22 - 29 mmHg, mean 23.9 mmHg]. All 19 abnormal measurements (2.8%) were observed in 7 eyes of 7 patients (14%), whereas the majority of eyes showed no IOP elevation at all postoperative measurements. Eight out of 19 elevated measurements (42%) were observed in one eye without glaucoma (range 22 - 29 mmHg), where six of them were moderate (23 - 25 mmHg) and two were measured at 29 mmHg. However, a normal IOP was measured thereafter, showing thus a transient nature of the IOP elevation. Another eye showed five abnormal measurements (range 22 - 25 mmHg). The patient was additionally affected by glaucoma and treated with topical Prostaglandin analogue (Latanoprost, Pfizer, AG). No additional treatment was required in that case. The remaining

Table 1. Baseline demographic data of 50 patients divided into 3 main groups based on the underlying pathology (neovascular age-related macular degeneration: AMD, retinal vein occlusion: RVO, diabetic macular edema: DME).

Demographic data	Total	AMD	RVO	DME
Eyes (Nr)	50	38	8	4
Mean Age (±SD, years)	76.84±10.2	79.23±8.25	69.62±12.0	68.5±11.6
Sex (male: female)	26:24	20:18	4:4	2:2
Preexisting Glaucoma (Nr)	9	7	2	0
Mean input IOP (±SD, mmHg)	14.62±2.2	14.42±2.1	15.25±2.1	15.25±2.2
Pseudophakic eyes (Nr)	27	22	2	3

six abnormal measurements (range 22 - 26 mmHg) were found in the other five patients (two of them were glaucoma patients, while three of them were non-glaucoma patients). None of the above patients received therapy to lower the IOP after an abnormal measurement. In each of the mentioned cases, the IOP returned to normal levels within the next two consultations. In most cases, the IOP was only slightly elevated (22 - 24 mmHg) and therefore, no additional IOP lowering therapy was initiated. IOP elevations were irregularly distributed over time without a clear trend of IOP elevations with time (Fig. 1).

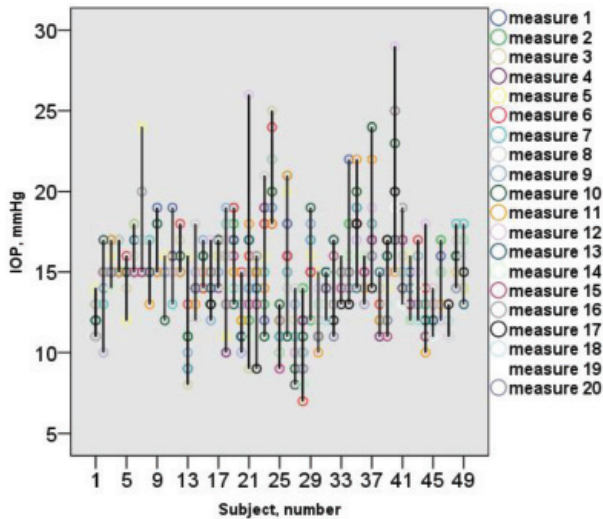


Fig. 1. Line diagrams represent the individual patient's IOP examination (20 measurements). Here, no statistically significant dependency of the mean IOP elevation over time was found. Thus, we could not confirm a significant dependency of the mean IOP elevation on the number of injections.

In subgroup analysis, any possible correlation of IOP elevation with the underlying diagnosis of AMD, DME or RVO, was evaluated. In patients with AMD, 17 out of 505 IOP measurements were above normal (3.3%). In patients with DME, only one out of 45 measurements (2.2%) was associated with an increased IOP. In the last group of patients with RVO, one incident of increased IOP out of 100 measurements (1%) was recorded. The IOP magnitude difference within groups showed a mean IOP increase of 0.30 mmHg in the AMD group, a mean IOP decrease of 1.87 mmHg in the RVO group ($p=0.034$) and no IOP magnitude difference in the DME group. The boxplots of the IOP input and output data (mmHg) in each group are plotted in Fig. 2.

Taking the underlying diagnosis into account, we found a statistically significant difference in the IOP magnitude difference (input - output values) between the AMD and RVO groups ($p=0.034$): with the AMD group showing a mean IOP magnitude increase of 0.30 mmHg (95% CI: -0.62- 1.21 mmHg), while the RVO group showing a mean IOP magnitude decrease of 1.88 mmHg (95% CI: -3.65- -0.097 mmHg).

We evaluate further the long-term effect of multiple intravitreal anti-VEGF injections on IOP. In general, the mean IOP of all patients, was at the input 14.83 mmHg (Fig. 3, top), after the 5th anti-VEGF injection: 14.74 mmHg (Fig. 3, middle), after the 10th anti-VEGF injection: 14.80 mmHg (Figure 3, bottom) and after the 15th anti-VEGF injection: 14.20 mmHg.

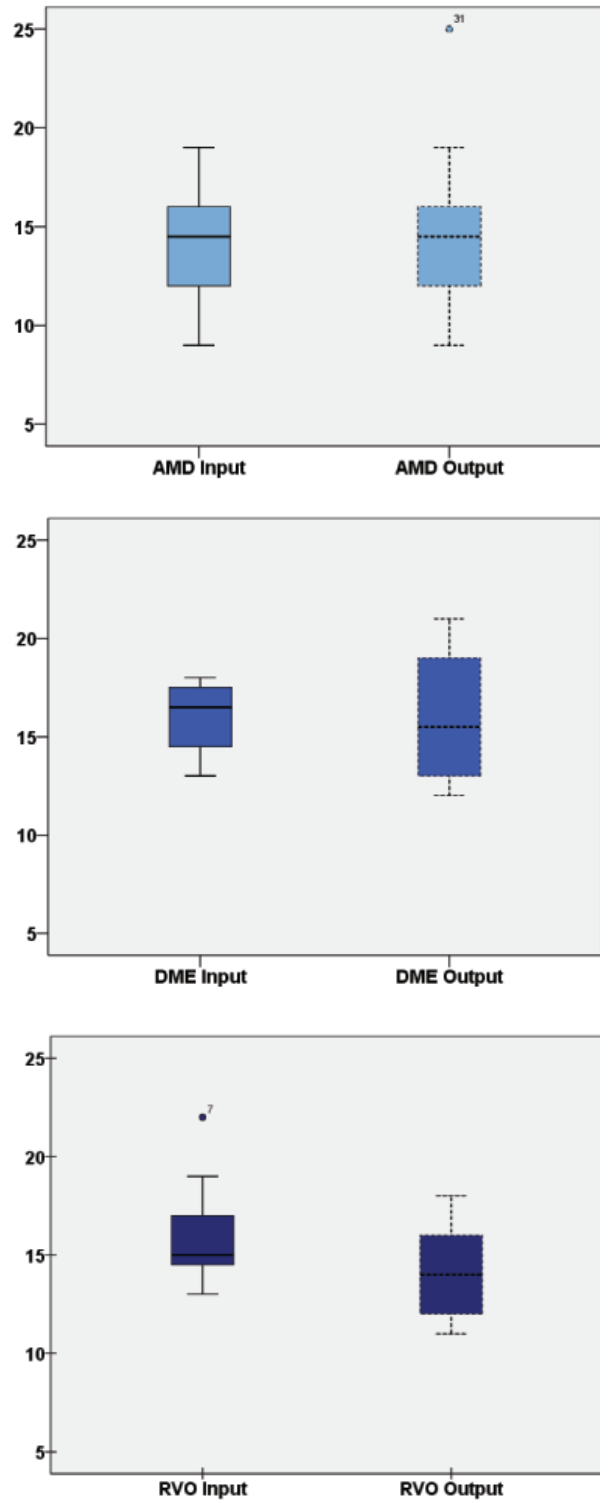


Fig. 2. Boxplots show IOP measurements at input (after the first anti-VEGF injection; left), against the next 9 anti-VEGF injections (right, 10th measurement). No clear dependency of the IOP elevation over time was found. The data are presented in groups: AMD group (top), DME group (middle), RVO group (bottom). The box length is the interquartile range, the line in bold depicts the median. All values are normally distributed. The respective p-values between AMD and DMO; AMD and RVO, as well as between DMO and RVO groups are as follows: 0.822, 0.034, 0.226.

Table. 2. General characteristics of patients with pre-existing glaucoma.

Number of subjects with pre-existing glaucoma	9	
Number of eyes (RE: LE)	5: 4	
Gender (male: female)	1: 8	
Number of subjects with AMD and pre-existing glaucoma	6	
Number of subjects with DMO and pre-existing glaucoma	1	
Number of subjects with RVO and pre-existing glaucoma	2	
Glaucoma medication	Latanoprost	3
	Dorzolamide & Timolol	2
	Timolol & Travopost	1
	Timolol	1
	Brinzolamide, Brimonidine	1
	Brinzolamide, Latanoprost & Timolol	1
Glaucoma surgery	None	

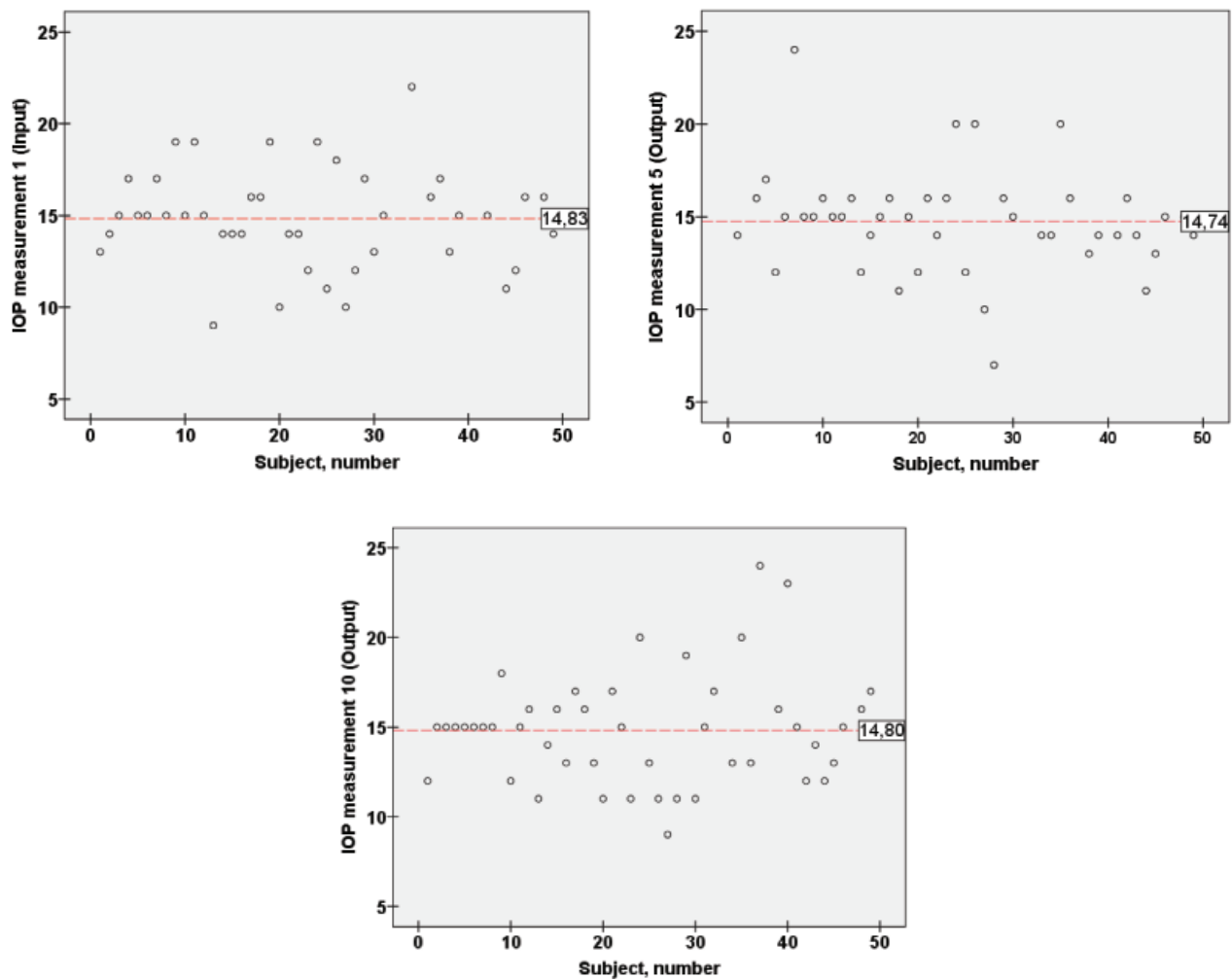


Fig. 3. Scatter-plots represent the input IOP (top-left) against the 5th (top-right) and the 10th (bottom) IOP individual measurements. Here, the IOP values showed again normal distribution, with no clear dependency of the IOP elevation on the number of anti-VEGF injections. Horizontal dotted lines in red are drawn at the mean IOP.

Subgroup analysis of patients with or without pre-existing glaucoma revealed seven incidents of elevated IOP from 120 IOP measurements in patients with pre-existing glaucoma (5.8%) in contrast to 12 incidents of IOP elevation out of 530 IOP measurements in non-glaucoma patients (2.2%). This difference was statistically significant (Chi-square test, $p=0.044$).

No difference in the occurrence of IOP elevation was seen in pseudophakic patients versus normal lens patients ($p = 0.352$, Chi-square test). Pseudophakic eyes showed eight cases of IOP increase out of 344 measurements (2.3%). Normal phakic eyes showed 11 IOP elevations out of 306 measurements (3.5%).

Finally, a comparison of the VEGF inhibitors used was performed. IOP elevation occurred in four out of 192 injections with Ranibizumab (2%), in 15 out of 488 injections with Bevacizumab (3%) and in none out of eight injections with Aflibercept. Statistical analysis revealed also no statistically significant differences between the three medication groups ($p>0.05$; ANOVA, Scheffe test).

Discussion

The treatment of retinal diseases with anti-VEGF intravitreal injection has become increasingly popular and is nowadays one of the most performed surgical procedures in the medicine. As the number of injections per treated eye will increase in the future, the risk profile of the anti-VEGF treatment in each case should to be evaluated carefully.

Increased prevalence of IOP increase after application of steroids, known as steroid-induced glaucoma, is well described. Recently attention is also paid in regard to application of Dexamethasone intravitreal injections (0.7 mg; Ozurdex, Allergan, AG). A multicenter study on repeated application of Ozurdex in eyes with RVO-associated macular edema showed, for instance, a 20% incidence of IOP elevation above 25 mmHg [10]. In the underlying pathologic chain events, steroid-related affection of the trabecular meshwork, as well as disturbed underlying extracellular matrix metabolism, have been discussed [11].

Transient early elevation of IOP shortly after rapid fluid injection (anti-VEGF injection) into the vitreous cavity is well described in previous studies. For instance, a mean IOP elevation of 35 - 40 mmHg has been estimated immediately after a 0.05 ml injection of anti-VEGF [5, 12]. However, in almost all patients, IOP has returned within 30 minutes to a safe range (<25 mmHg), without the need for additional IOP lowering therapy [5, 12].

The phenomenon of sustained IOP elevation (increased risk after multiple anti-VEGF injections) gained lately also attention. Despite the inaccuracy in the incidence of sustained IOP elevation reported (between 7% and 11%), it is to note that inconsistent definitions have been used so far, for instance: IOP increase from baseline of 7%: IOP >25 mmHg on two or more consecutive visits or above baseline of ≥ 10 mmHg; IOP increase from baseline of 11%: IOP ≥ 22 mmHg and a change of ≥ 6 mmHg from baseline) [6, 13]. Therefore, any possible risk factors for sustained IOP elevation have been looked for, among which: the number of intravitreal injections, the interval between injections <8 weeks, the pre-existing history of glaucoma and RVO [2, 7, 8, 13]. Whereas some authors found an increased risk of IOP elevation after multiple injections [7, 13], others did not [8].

Because of these confusing data, and based on our contrary experience, we initiated the present study in eyes

received multiple anti-VEGF injections. The main finding in our study is, that: no increased prevalence of sustained IOP elevation following multiple anti-VEGF intravitreal injections, was found and thus, no increased risk for IOP elevation over time. In our study, which included 669 anti-VEGF injections (with ≥ 10 injections per eye) we found moderate IOP elevation on the first postoperative day in only 2.8% of all procedures. Even if the IOP magnitude showed some significant difference between the AMD and RVO groups, the mean IOP remained stable over time.

One other interesting result in our study is that eyes with pre-existing glaucoma were slightly more affected than non-glaucoma eyes, a result which stays in accordance with previously reported data [8]. As pointed by Morshedi et al. the nitric oxide (NO) shall play a potential role in the pathophysiology of sustained IOP elevation, particularly in those patients with preexisting glaucoma [14]. According to this theory, VEGF inhibitors down-regulate the expression of endothelial nitric oxide synthase, which may lead to deficiency of intraocular nitric oxide and thus, to altered outflow facility, with the latter in turn to sustained rise in IOP.

Again, we saw no increased prevalence of sustained IOP elevation over time. There was no need for long-term glaucoma treatment. Also, the risk of IOL elevation did not increase with time. In addition, only a small number of eyes were responsible for the most of the IOP elevations, in the present study.

So far, no single pathophysiological correlate has been found to the above-mentioned mechanism, so that to explain the possible phenomenon of sustained IOP elevation after intravitreal anti-VEGF injections in normotensive eyes [14]. It is still unclear whether differences in the injection technique may predispose to sustained IOP elevation, as for instance: a very rapid injection, which may damage the trabecular meshwork; any possible direct mechanical damage of the trabecular meshwork; inflammatory effect or pre-existing (subclinical) damage of the trabecular meshwork, consequently of the entire aqueous humor outflow pathway.

Kim et al. (2008) [5] showed an association between retinal vein occlusion and IOP elevation, explaining the finding as a result of much higher prevalence of glaucoma in patients with retinal vein occlusion, when compared to the general population. Good et al. [15] reported on increased rate of IOP elevation in eyes treated with Bevacizumab, whereas Abedi et al. [16] on contrary: in eyes treated with Ranibizumab. Our statistics showed no correlation between the medication used and the IOP elevation. With some curiosity, the role of geographical variation has been discussed by experts on the topic, as an additional risk factor for IOP increase following anti-VEGF. Despite the prevalence of 51.6% IOP increase following anti-VEGF reported by American colleagues, it was found only in 27.8% by international colleagues [23]. The result, for Bevacizumab and Ranibizumab, for instance, is no more surprising as the quality of repackaged into prefilled plastic syringes has been found variable among different compounding pharmacies. Here, recent studies highlighted, that the quality and stability of silicone oil microdroplets particle density shall increase with long-term storage. Thus, a need for further research on the use of unlicensed, repackaged anti-VEGFs intended for intravitreal injection is mandatory [23, 24].

Recently, anterior chamber paracentesis following intravitreal anti-VEGF injections has been recommended in order to prevent a sustained IOP elevation, but also to maintain

physiologic ocular perfusion [17]. Because the overwhelming majority of our eyes were not affected by strong and continued IOP elevation, paracentesis, in our opinion, is not a necessary standard-procedure following a regular anti-VEGF injection.

One limitation of the present study is the smaller number of patients with more than 20 injections: the data, which have not been evaluated separately. Nevertheless, in our experience, the risk of IOP elevation after multiple anti-VEGF injections is very low under established circumstances of application.

In conclusion, moderate and transient IOP elevation may occur on day one after intravitreal anti-VEGF injection. Even if only a small group of eyes, in our study, showed a predisposition to moderate IOP elevation, multiple anti-VEGF injections were not associated with increased risk for IOP elevation. Nevertheless, further prospective studies are needed, in order to evaluate any interactions between the IOP elevation and the anti-VEGF medication used, as well as to identify the possible risk factors.

Conclusions

Whereas the majority of eyes never developed IOP elevation, eyes with pre-existing glaucoma seem to be predisposed for IOP elevation following multiple anti-VEGF injections. Our study did not find an increased risk of sustained IOP elevation in eyes with multiple anti-VEGF injections.

References:

- Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:629-38.
- Jonas JB, Bourne RR, White RA, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Visual impairment and blindness due to macular diseases globally: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014; 158:808-15.
- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab* 2012; 12:346-54.
- Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013; 33:901-10.
- Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013; 120:106-14.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119:1388-98.
- Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al. READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:139-45.
- Papadia M, Misteli M, Jeannin B, Herbot CP. The influence of anti-VEGF therapy on present day management of macular edema due to BRVO and CRVO: a longitudinal analysis on visual function, injection time interval and complications. *Int Ophthalmol* 2014; 34:1193-201.
- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 29; 8:CD005139; doi: 10.1002/14651858.
- Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:930-4.e1.
- Mathalone N, Arodi-Golan A, Sar S, Wolfson Y, Shalem M, Lavi I, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250:1435-40.
- Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, Mendonca LS, Cooney MJ, Klancnik JM, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma* 2012; 21:241-7.
- Kim YJ, Sung KR, Lee KS, Joe SG, Lee JY, Kim JG, et al. Long-term effects of multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:1266-1271.e1.
- Jorge J, Diaz-Rey JA, González-Mejome JM, Almeida JB, Parafita MA. Clinical performance of the Reichert AT 550: a new non-contact tonometer. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002; 22:560-564.
- Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, Mayer WJ, Bopp S, Scheuerle AF, et al. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2015; 233:18-26.
- Clark AF, Wordinger RJ. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res* 2009; 88:752-9.
- Hollands H, Wong J, Bruen R, Campbell RJ, Sharma S, Gale J. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007; 42:807-11.
- Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2012; 33:179-87.
- Morshedi RG, Ricca AM, Wiroszko BM. Ocular hypertension following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy: review of the literature and possible role of nitric oxide. *J Glaucoma* 2016; 25:291-300.
- Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after multiple injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1111-4.
- Abedi G, Adelman RA, Salim S. Incidence and management of elevated intraocular pressure with anti-vascular endothelial growth factor agents. *Semin Ophthalmol* 2013; 28:126-30.
- Ichiyama Y, Sawada T, Kakinoki M, Sawada O, Nakashima T, Saishin Y, et al. Anterior chamber paracentesis might prevent sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injections of ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmic research* 2014; 52:234-238.
- Lanzl I, Kotliar K. Können Anti-VEGF-Injektionen Glaukom und okuläre Hypertension verursachen? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2017; 234:191-193.
- Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Kahook MY, Carpenter JF. Silicone Oil Microdroplets and Protein Aggregates in Repackaged Bevacizumab and Ranibizumab: Effects of Long-term Storage and Product Mishandling. *IOVS* 2011; 52:1023-1034.

Характеристики офтальмотонуса на фоне различных режимов лечения у больных с первичной открытоугольной глаукомой

¹Авдеев Р.В., ²Александров А.С., ³Бакунина Н.А., ⁴Белая Д.А., ⁵Брежнев А.Ю., ⁶Волкова Н.В., ⁷Габдрахманов Л.М., ⁸Газизова И.Р., ⁹Галимова А.Б., ¹⁰Гарькавенко В.В., ¹¹Гетманова А.М., ¹²Городничий В.В., ¹²Гусаревич А.А., ¹³Дорофеев Д.А., ¹⁴Дюкарева Ю.Ф., ¹⁵Завадский П.Ч., ¹⁶Захидов А.Б., ^{17,18}Зверева О.Г., ¹⁹Каримов У.Р., ²Кондракова И.В., ^{2,20}Куроедов А.В., ²¹Ланин С.Н., ²²Ловпаче Дж. Н., ²³Молчанова Е.В., ²⁴Нагорнова З.М., ²⁵Онуфрийчук О.Н., ²⁶Петров С.Ю., ²⁷Рожко Ю.И., ²⁸Сангилбаева Ж.О., ²⁴Селезнев А.В., ²⁸Таштитова Л.Б., ¹⁷Усманов С.В., ²⁹Хохлова А.С., ³⁰Шахалова А.П., ³¹Шевчук Р.В.

¹ФГБОУ ВО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ²ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ³ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁴ГБОУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина», Мурманск; ⁵ФГОУ ВО КГМУ, Курск; ⁶ФГАУ МНТКМГ им. С.Н. Федорова (филиал), Иркутск; ⁷ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, Самара; ⁸ФГБОУ ВО С-ЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, Уфа; ¹⁰ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ¹¹Областная больница №1, отделение микрохирургии глаза, Брянск; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», Междорожный центр Микрохирургии глаза, Новосибирск; ¹³ГБУЗ ОКБ №3, Челябинск; ¹⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №52», Москва; ¹⁵ИМФУП «Медицинский центр «Новое зрение», Минск, Беларусь; ¹⁶Клиника микрохирургии глаза ЧП «SAIF OPTIMA», Ташкент, Узбекистан; ¹⁷ГАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань; ¹⁸ГБОУ УДПО КГМА, Казань; ¹⁹Офтальмологическая клиника «Гулистан Куз», Гулистан, Узбекистан; ²⁰ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ²¹КГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск; ²²ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца, Москва; ²³ФГБОУ ВО ГМА, Омск; ²⁴ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России, Иваново; ²⁵ГБУЗ ДЦ №7 (глазной), Санкт-Петербург; ²⁶ФГБУ «НИИ ГБ», Москва; ²⁷ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь; ²⁸АО Казахский Ордена «Знак почета» НИИ ГБ; ²⁹КГБУЗ «ВКДЦ», Владивосток; ³⁰ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород; ³¹Первое Государственное медико-санитарное учреждение «Институт скорой помощи», Кишинев, Молдова

Characteristics of IOP-levels in patients with primary open-angle glaucoma with different types of treatments

¹Avdeev R.V., ²Alexandrov A.S., ³Bakunina N.A., ⁴Belaya D.A., ⁵Brezhnev A.Yu., ⁶Volkova N.V., ⁷Gabdrakhmanov L.M., ⁸Gazizova I.R., ⁹Galimova A.B., ¹⁰Garkavenko V.V., ¹¹Getmanova A.M., ¹²Gorodnichy V.V., ¹²Gusarevitch A.A., ¹³Dorofeev D.A.,

¹⁴Dyukareva Y.F., ¹⁵Zavadsky P.Ch., ¹⁶Zakhidov A.B., ^{17,18}Zvereva O.G., ¹⁹Karimov U.R.,
²Kondrakova I.V., ^{2,20}Kuroyedov A.V., ²¹Lanin S.N., ²²Lovpache Dzh.N., ²³Molchanova
 E.V., ²⁴Nagornova Z.M., ²⁵Onufriychuk O.N., ²⁶Petrov S.Yu., ²⁷Rozhko Yu.I.,
²⁸Sangilbayeva Zh.O., ²⁴Seleznev A.V., ²⁸Tashtitova L.B., ¹⁷Usmanov S.V., ²⁹Khohlova
 A.S., ³⁰Shakhalova A.P., ³¹Sevciuc R.V.

¹Burdenko Voronezh state medical university, Voronezh; ²Mandryka central Clinical hospital, Moscow;
³Pirogov city state clinical hospital №1, Moscow; ⁴Bayandin Murmansk regional clinical ophthalmology
 hospital, Murmansk; ⁵State medical university, Kursk; ⁶The Irkutsk branch of the Fedorov eye microsurgery
 state federal institution, Irkutsk; ⁷Eroshevsky Samara regional clinical ophthalmologic hospital, Samara;
⁸North-West federal medical and research center, Saint-Petersburg; ⁹All-Russian eye and plastic surgery
 center, Ufa; ¹⁰Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsky state medical university, Krasnoyarsk; ¹¹Regional eye
 hospital, Bryansk; ¹²Railway clinical hospital of the "Russian Railways", Center of eye microsurgery,
 Novosibirsk; ¹³Public clinical city hospital №3, Chelyabinsk; ¹⁴State city hospital №52, Moscow; ¹⁵Medical
 center "New Vision", Minsk, Belarus; ¹⁶"SAIF-OPTIMA" eye microsurgery clinic, Tashkent, Uzbekistan;
¹⁷Region clinical ophthalmology hospital, Kazan; ¹⁸State medical academy, Kazan; ¹⁹Region ophthalmology
 hospital, Gulistan, Uzbekistan; ²⁰Pirogov Russian national research medical university, Moscow; ²¹Makarov
 ophthalmology clinical hospital, Krasnoyarsk; ²²Helmholtz state federal research ophthalmology institute,
 Moscow; ²³State medical academy, Omsk; ²⁴State medical academy, Ivanovo; ²⁵Ophthalmic diagnostic
 city center №7, Saint-Petersburg; ²⁶Scientific and research state federal ophthalmology institute, Moscow;
²⁷State hospital, Gomel, Belarus; ²⁸Kazakh scientific-research institute of eye diseases, Almaty, Kazakhstan;
²⁹Pacific state federal medical university, Vladivostok; ³⁰Medical clinical center «Tonus Amaris», Nizhny
 Novgorod; ³¹Emergency medicine institute, Chisinau, Moldova

Резюме

Цель: Определить влияние отдельных показателей офтальмотонуса на прогрессирование заболевания у больных с первичной открытоугольной глаукомой.

Материал и методы: В итоговый протокол комбинированного аналитического научно-клинического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по апрель 2017 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), были включены данные 136 человек (237 глаз; мужчин - 52 (38,2%), женщин - 84 (61,8%)). На первом этапе был проведен ретроспективный анализ данных анамнеза заболевания и режимов проводимого лечения. Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 гр.), исследованием морфометрических и функциональных показателей.

Результаты: Анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 4,3 (3,7; 5,8) года. За средний период наблюдения начальная стадия осталась таковой в 73,37% случаев, в 19,02% - перешла в развитую, в 4,35% - в далеко зашедшую, в 3,26% - в терминальную стадию; развитая стадия глаукомы сохранилась в 59,52% случаев, перешла в далеко зашедшую - в 33,33%, в терминальную - в 7,15% случаев; далеко зашедшая стадия сохранилась в 54,55%, перешла в терминальную - в 45,45% случаев за период в 5 лет. Уровень ВГД на момент финального обследования у пациентов с разными стадиями ПОУГ достоверно не отличался ($p=0,557$, $N=2,073$), и составлял в среднем 19 (17;21) мм рт.ст. В результате, лишь у пациентов с начальной стадией ПОУГ

значение «средневзвешенного» уровня ВГД соответствует рекомендуемому РГО уровню офтальмотонуса для данной стадии глаукомы, в то время как у пациентов с развитой, далеко зашедшей и терминальной стадиями ПОУГ, этот показатель достоверно выше. «Оптимальный» уровень ВГД на практике достоверно не отличался ($p=0,597$, $N=1,882$) у пациентов с разными стадиями глаукомы и составлял в среднем 19,5 (18; 21) мм.рт.ст., а уровень «интолерантного» уровня ВГД от стадии к стадии имел отчетливую тенденцию роста ($p<0,001$; $N=32,175$). Для пациентов с начальной стадией ПОУГ стартовый режим, в целом, был эффективен, доля «декомпенсированных» глаз составила лишь 2,17%. У пациентов с развитой стадией декомпенсированный «средневзвешенный» уровень ВГД выявлен у 38,1% пациентов, в далеко зашедшей стадии - у 81,82%. Анализ динамики периметрических изменений за период наблюдения показал, что MD имел положительную динамику в 29,5% случаев. А в 70,5% случаях динамика MD была отрицательной.

Заключение: В данной работе были использованы классические и введены новые терминологические составляющие, характеризующие состояние офтальмотонуса в различные временные отрезки: «средневзвешенный» уровень ВГД, «оптимальный» уровень ВГД, «интолерантный» уровень ВГД. Результаты данного исследования могут быть использованы для коррекции существующих клинических рекомендаций и позволяют говорить о показателе «средневзвешенный» уровень ВГД, как об одном из возможных предикторов заболевания.

Ключевые слова: глаукома, режимы лечения, «средневзвешенный» уровень ВГД, «оптимальный» уровень ВГД, «интолерантный» уровень ВГД, прогрессирование заболевания.

Abstract

Purpose: To determine the effect of individual indicators of IOP-level on the progression of the disease in patients with primary open-angle glaucoma.

Patients and methods: This combined, analytical scientific and clinical multicenter cohort study was conducted between January and April 2017. A total of 136 participants (237 eyes) from 30 academic referral centers from 6 (six) countries (Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, Russia, Uzbekistan) were enrolled - 52 (38,2%) males and 84 (61,8%) females. At the first stage, the glaucoma anamnesis and all treatment strategies were retrospectively evaluated. Glaucoma was diagnosed according to the differential diagnosis system and confirmed by special methods in all cases. All data concerning the stage of disease were verified repeatedly at the start of the study according to the current glaucoma classification and with additional IOP measure (with Maklakov tonometer, 10g), morphometric and functional indicators research.

Results: The history of the disease at the time of the final examination for patients with different stages of glaucoma was comparable in time and averaged 4.3 (3.7, 5.8) years. Over the average follow-up period, the initial stage remained at 73.37% of early glaucoma cases, 19.02% of cases has progressed to moderate glaucoma, 4.35% has progressed to advanced glaucoma, 3.26% - to terminal glaucoma. Moderate glaucoma stage has been preserved in 59.52% cases, in 33.33% has progressed to advanced glaucoma, in 7.15% glaucoma has progressed till terminal stage. Advanced glaucoma stage has been preserved in 54.55% cases, in 45.45% cases it has progressed to terminal glaucoma during 5 years. The mean IOP level after follow-up period was 19 (17;21) mm Hg and has no significant difference ($p=0,557$, $N=2,073$). Consequently, only in early-stage glaucoma cases the value of «inter visit IOP-level» corresponds to recommended by Russian Glaucoma Society values. Our results showed that the level of «inter-visit IOP» meet the recommended values of Russian Glaucoma Society only in early glaucoma cases, and in other cases (moderate and advanced glaucoma) it is significantly higher. There was no significant difference ($p=0,597$, $N=1,882$) in «optimal» IOP-level in patients with different glaucoma stages, and «intolerant» IOP-level increased from stage to stage ($p<0,001$; $N=32,175$). The initial regimen was generally effective for patients with the initial stage of glaucoma: the IOP-level was decompensated only in 2,17% cases. «Inter-visit» IOP-level was decompensated in 38,1% cases in patients with moderate primary open-angle glaucoma, and in 81,82% cases in patients with advanced primary open-angle glaucoma. The analysis of visual field change during the follow-up period showed that MD raised in 29,5% cases and decreased in 70,5% cases.

Conclusion: In this paper, we used classical and introduced new terminological components that characterize the state of the ophthalmotonus in different time intervals, such as the “inter-visit” IOP-level, the “optimal” IOP-level, the “intolerant” IOP-level. The results of the study suggest that inter-visit IOP range can be one of the possible predictors of glaucomatous damage, they can be used for correction of existing clinical guidelines.

Key words: glaucoma, treatment regimen, the “inter-visit” IOP-level, the “optimal” IOP-level, the “intolerant” IOP-level, the progression of the disease.

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является важнейшей проблемой для отечественного здравоохранения, имеющей не только медицинское, но и социально-экономическое значение [2, 3]. Высокая распространенность, хронический, неуклонно прогрессирующий характер забо-

левания обуславливают важность своевременной диагностики и рационального подхода к стартовой терапии этого заболевания как для клинической медицины, так и для общественного здоровья в целом [4, 10].

Единственным неоспоримо подтвержденным способом стабилизации глаукомной оптической нейропатии (ГОН) яв-

ляется понижение внутриглазного давления (ВГД), которое может быть достигнуто медикаментозным, лазерным или хирургическим способами [5, 6, 8, 14, 17, 21]. В реальной амбулаторно-поликлинической практике выявление ПОУГ и выбор первого препарата для начала гипотензивной терапии осуществляется клиницистом с учетом действующих рекомендаций Российского глаукомного общества (РГО), согласно которым выбор стартовой терапии определяется уровнем офтальмотонуса и стадией заболевания на момент диагностирования. Вместе с тем, данные ряда многоцентровых исследований, проведенных по инициативе РГО в России и на постсоветском пространстве, заставляют задуматься о корректности сложившихся стереотипов в отношении стартовой терапии глаукомы. Кроме того, до настоящего времени нет четких критериев, определяющих возможность прогнозирования течения заболевания. В этой связи, выбор оптимального стартового режима гипотензивного лечения, с учетом стадии заболевания и ряда других сопутствующих причин, становится приоритетом современного лечебно-диагностического процесса [7, 9, 25 - 29, 31, 33, 34].

Цель

Определить влияние отдельных показателей офтальмотонуса на прогрессирование заболевания у больных с первичной открытоугольной глаукомой.

Материал и методы

В итоговый протокол комбинированного аналитического научно-клинического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по апрель 2017 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), были включены данные 136 человек (237 глаз; мужчин - 52 (38,2%), женщин - 84 (61,8%)), что составило 75% от общего числа полученных исследователями анкет. Оценкой качества результатов заполнения анкет занимались два контролера. Исключенные анкеты содержали ошибки в виде дублирования данных, неверной трактовки определения смены режима и необоснованной (с точки зрения контролера) смены схем лечения. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе - США) с предварительной кодировкой результатов, для исключения нарушения норм действующего законодательства. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ данных анамнеза заболевания и режимов проводимого лечения. Под понятием «режим» понимались различные варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения, использованные в тактике лечебно-диагностического процесса. Изучение режимов лечения подразумевало определение эффективности медикаментозной терапии (все группы антиглаукомных препаратов и их комбинации), лазерного и хирургического лечения, при этом за продолжительность одного режима принимались схемы, используемые не менее, чем 3 (три) месяца от момента первого назначения, либо смены тактики. Всего анализу было подвергнуто 4 (четыре) последовательных смены схем лечения, в течение документально установленного анамнеза заболевания.

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 гр.), исследованием морфометрических и функциональных показателей. При измерении уровня офтальмотонуса во внимание принимались данные, полученные на момент диагностирования глаукомы, на момент каждой смены режима лечения, и на момент включения в исследование. Во время финального исследования уровень ВГД во всех случаях исследовался в интервале от 9 до 12 часов утра. Степень компенсации офтальмотонуса была рассчитана согласно официальных рекомендаций Российского глаукомного общества (РГО, 2015) об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения.

При анализе результатов статической автоматической периметрии (САП) определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD), и ее стандартное отклонение (PSD). Исследование вышеуказанных параметров производилось на компьютерных периметрах Humphrey 740i и 750i (Carl Zeiss-Meditec Inc., США, программа SITA Threshold, 30-2) и Octopus 900 (Haag-Streit, Switzerland, программа 32, G1).

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофолиативным синдромом (ПЭС) или без него, с разной степенью открытия угла передней камеры (УПК)), документально подтвержденными по состоянию на 01.01.2017 года, при этом в ходе лечебно-диагностического процесса должно было состояться не менее одной смены схемы лечения (например, замена одной группы препаратов на другую, переход от монотерапии к комбинированной терапии или от терапевтического к лазерному/хирургическому лечению и т.д.); на момент финального обследования пациент могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции; возраст пациентов - от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 года, www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрии и астигматизм $\pm 3,0$ диоптрии.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, сухая форма - начиная со второй стадии, по классификации AREDS (2001), состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии, макулодистрофия, влажная форма, в том числе, на фоне интравитреаль-

ных инъекций препаратами-ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющие проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факэмульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела, в том числе, и в случае наличия послеоперационного астигматизма более ± 3 диоптрий); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная); пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии, как это принято согласно методики проведения клинических исследований - <https://clinicaltrials.gov/>

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с W -критерием Шапиро-Уилка. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, где Me - медиана, а $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ - квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t -критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - Z -аппроксимация U -критерия Манна-Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z -аппроксимация T -критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H -критерий Краскела-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 64 (59,35; 68,15) года, а на момент финального обследования - 69 (64,6; 73,7) лет. Таким образом, анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 4,3 (3,7; 5,8) года (Табл. 1).

Не было установлено статистически значимых различий в показателях возраста и анамнеза среди женщин и мужчин ($p > 0,05$). Вместе с тем, включенные в исследование пациенты были крайне разнородны по стадиям заболевания. Наиболее многочисленную группу составили пациенты с глаукомой, диагностированной на начальной стадии болезни ($n=184, 77,63\%$), и существенно меньшие подгруппы - пациенты с развитой ($n=42, 17,72\%$) и далеко зашедшей ($n=11, 4,65\%$) стадиями глаукомы. В Таблице 2 представлены периметрические данные в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования болезни.

Поскольку по условиям исследования стадия глаукомы определялась согласно общепринятой классификации по данным статической периметрии, то определение достоверности различий по параметру MD не имеет смысла - группы достоверно различались между собой. Таблица 2 иллюстрирует рост неоднородности светочувствительности сетчатки с ростом стадии глаукомы. Аналогично были проанализированы периметрические данные в зависимости от стадии глаукомы на момент финального обследования (Табл. 3).

Выявлено типичное нарастание неоднородности периметрического дефекта от начальной к далеко зашедшей стадии глаукомы. Анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 4,2 (3,7; 5,7) года (Табл. 4).

За средний период наблюдения 4,2 года начальная стадия осталась таковой у 135 (73,37%) из 184 пациентов, у 35 (19,02%) - перешла в развитую, у 8 (4,35%) - в далеко зашедшую, у 6 (3,26%) - в терминальную стадию. За такой же

Табл. 1. Возрастные характеристики и анамнез пациентов на момент диагностирования глаукомы и на момент проведения финального обследования, $n=136, M \pm m, Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, годы.

Table. 1. Age-related characteristics and medical history of patients at the time of glaucoma diagnosis and at the time of final survey, $n=136, M \pm m, Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, years.

	Возраст на момент диагностирования ПОУГ/ Age at the time of diagnosis of POAG	Возраст на момент финального обследования/ Age at the time of final examination	Продолжительность болезненности ПОУГ/ POAG history
Мужчины/Male $n=52$	$62,28 \pm 1,14$ 63,6 (56,85; 67,7)	$67,37 \pm 1,14$ 68,1 (62,2; 73,6)	$5,09 \pm 0,23$ 4,55 (3,9; 6,2)
Женщины/Female $n=84$	$64,63 \pm 0,72$ 64,85 (60,3; 68,7)	$69,48 \pm 0,72$ 69,15 (65,6; 74,3)	$4,85 \pm 0,21$ 4,2 (3,5; 5,65)
Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/U	$p=0,131$ $U=-1,511$	$p=0,177$ $U=-1,350$	$p=0,180$ $U=1,342$
Всего/All, $n=136$	$63,73 \pm 0,63$ 64 (59,35; 68,15)	$68,67 \pm 0,63$ 69 (64,6; 73,7)	$4,94 \pm 0,16$ 4,3 (3,7; 5,8)

Табл. 2. Данные статической периметрии на момент диагностирования глаукомы, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), дБ.

Table 2. The data of static perimetry at the moment of glaucoma diagnosis, n = 237, M ± m, Me (Q25%, Q75%), dB.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=184	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=42	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=11	Терминальная стадия/ Late glaucoma	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/U	Всего/All, n=237
MD на момент диагностирования глаукомы/ MD at the moment of glaucoma diagnosis	-2,67±0,11 -2,56 (-3,96; -1,62)	-8,28±0,28 -7,64 (-9,75; -6,56)	-14,63±0,75 -14,21 (-16,7; -12,28)	критерий исключения	не имеет смысла, т.к. критерий включения - разный стадии	-4,22±0,23 -3,22 (-5,37; -1,91)
PSD на момент диагностирования глаукомы/ PSD at the moment of glaucoma diagnosis	3,08±0,11 2,76 (1,92; 3,8)	5,99±0,4 5,61 (4,39; 7,14)	9,04±1,14 10,18 (5,74; 12,56)	критерий исключения	p _{1,2} <0,001 U _{1,2} =-7,107 p _{1,3} <0,001 U _{1,3} =-4,857 p _{2,3} =0,023 U _{2,3} =-2,281	3,87±0,16 3,16 (2,09; 4,81)

Примечание: p_{1,2}<0,001; U_{1,2}=-7,107 - степень статистической достоверности различий между начальной и развитой стадиями глаукомы; p_{1,3}<0,001; U_{1,3}= -4,857 - степень статистической достоверности различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{2,3}=0,023; U_{2,3}=-2,281 - степень статистической достоверности различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

Табл. 3. Данные статической периметрии на момент финального обследования, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), дБ.

Table 3. The data of static perimetry at the time of final examination, n = 237, M ± m, Me (Q25%, Q75%), dB.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=135	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=60	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=28	Терминальная стадия/ Late glaucoma, n=14	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/H	Всего/All, n=237
MD на момент финального обследования/MD at the time of final examination	-2,7±0,14 -2,69 (-4; -1,21)	-8,25±0,25 -7,77 (-9,9; -6,45)	-14,58±0,45 -13,82 (-16; -12,84)	-25,17±1,09 -25,08 (-30; -21,49)	не имеет смысла, т.к. критерий включения - разный стадии	-6,84±0,42 -4,84 (-9,68; -2,37)
PSD на момент финального обследования/ PSD at the time of final examination	3,01±0,14 2,48 (1,84; 3,87)	6,23±0,41 5,29 (4,18; 7,36)	8,03±0,69 7,04 (5,76; 10,22)	6,72±0,93 7,08 (5,11; 8,52)	p<0,001 H=95,459	4,64±0,21 3,91 (2,14; 6,06)

период наблюдения 4,2 года развитая стадия глаукомы сохранилась у 25 (59,52%) из 42 пациентов, перешла в далеко зашедшую - у 14 (33,33%), в терминальную - у 3 (7,15%). В свою очередь далеко зашедшая стадия сохранилась у 6 (54,55%) из 11 пациентов, перешла в терминальную - у 5 (45,45%) за период в 5 лет.

В данное исследование были включены только пациенты со средней толщиной роговицы в оптической зоне, что было сделано для исключения ошибки при оценке результатов тонометрии. Эти результаты представлены в Таблице 5.

Показатель толщины роговицы в центральной оптической зоне достоверно не отличался у пациентов с разными стадиями ПОУГ (p=0,416; H=2,846). Средние значения показателя ЦТР составили 540,41±2,22 543 (520; 562) мкм, что соответствовало стандартным значениям по общепринятой классификации.

Одним из ключевых критериев эффективного лечения глаукомы и стабилизации глаукомной оптической нейропатии для пациентов с разными стадиями болезни является соблюдение рекомендованных уровней офтальмотонуса и их своевременная коррекция. Величина офтальмотонуса и

Табл. 4. Анамнез заболявания, в зависимост от стадии глаукомы на момент обнаружения заболявания и проведения финального обследования, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), годы.
 Table. 4. Anamnesis of the disease, depending on the stage of glaucoma at the time of detection and the final examination, n = 237, M ± m, Me (Q25%, Q75%), years.

		Стадия на момент финального обследования/ Stage of glaucoma at the time of final examination				Всего/All
		Начальная стадия/ Early glaucoma	Развитая стадия/ Moderate glaucoma	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma	Терминальная стадия/ Late glaucoma	
Стадия на момент диагностирования глаукомы/ Stage of glaucoma at the moment of glaucoma diagnosis	Начальная стадия/ Early glaucoma	4,72±0,14 4,2 (3,6; 5,4) n=135	5,43±0,34 4,8 (3,5; 6,9) n=35	5,36±1,25 4,45(3,35;5,2) n=8	5,05±0,46 4,7 (4,2; 6,3) n=6	4,9±0,14 4,2 (3,65; 5,75) n=184
	Развитая стадия/ Moderate glaucoma	невозможно	4,52±0,32 4,1 (3,5; 4,7) n=25	5,36±0,56 4,75(4,2; 6,3) n=14	5,27±0,84 5,1 (3,9; 6,8) n=3	4,85±0,27 4,2 (3,6; 5,4) n=42
	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma	невозможно	невозможно	4,65±0,42 4,65 (4,2; 5,6) n=6	5,46±0,52 5,4(4,7; 6,5) n=5	5,02±0,34 5 (4,2; 5,8) n=11
	Терминальная стадия/ Late glaucoma	невозможно	невозможно	невозможно	критерий исключения	критерий исключения
	Всего/All	4,72±0,14 4,2 (3,6; 5,4) n=135	5,05±0,25 4,15(3,5;6,55) n=60	5,21±0,45 4,7(3,7; 5,7) n=28	5,24±0,3 5,15(4,2; 6,5) n=14	4,89±0,12 4,2 (3,7; 5,7) n=237

ее соответствие рекомендованным РГО значениям, наряду с неизменностью морфометрических показателей диска зрительного нерва (ДЗН) и данными стандартной автоматизированной периметрии, определяет выбор стартового режима терапии и коррекцию проводимого лечения в будущем. Нами было проведено изучение различий исследуемых подгрупп по уровням ВГД на момент диагностики ПОУГ и на момент финального обследования во всех исследуемых подгруппах (Табл. 6, 7).

В предыдущих работах мы уже убеждались в том, что на момент обнаружения болезни уровень ВГД статистически достоверно варьирует, в зависимости от стадии заболевания [24, 27, 28]. Данное исследование подтверждает, что чем больше стадия заболевания, тем выше ВГД на момент диагностирования. Отсутствие достоверных различий при сравнении групп пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ на момент диагностирования заболевания объясняется небольшим количеством случаев далеко зашедшей ПОУГ, вошедших в исследование. На момент финального обследования не выявлено статистически достоверной разницы уровня ВГД во всех исследуемых подгруппах, причем целевые значения, рекомендованные РГО для пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, не достигаются.

Прогрессирующий характер заболевания диктует необходимость объективной оценки состояния офтальмотонуса в течение всего периода наблюдения пациента. Данные об

уровне офтальмотонуса «на старте» и «на финише» исследования, а также данные об уровне офтальмотонуса в моменты смены режимов не дают представления о состоянии офтальмотонуса во временном отрезке «между» режимами и в течение всего анамнеза заболевания. В этой связи, в данной работе мы сделали попытку ввести ряд новых терминологических составляющих, характеризующих «фактическое» состояние ВГД в разные временные отрезки.

С целью представления информации о состоянии офтальмотонуса во временном отрезке «между» режимами мы предлагаем использовать новый оригинальный термин - «средневзвешенный уровень ВГД», который определяется средним уровнем ВГД, регистрируемым за установленный промежуток времени (текущий уровень ВГД в период «между» режимами), который включает в себя «приемлемый» и «неприемлемый» для врача уровни ВГД и пропорционален анамнезу заболевания. Для определения «средневзвешенного ВГД» мы предлагаем следующую формулу:

$$X = \frac{A_1 \times B_1 + A_n \times B_n}{T}$$

где X - средневзвешенный уровень ВГД,
 A₁ - средний уровень ВГД режима₁, B₁ - период использования режима₁
 A_n - средний уровень ВГД режима_n, B_n - период использования режима_n
 T - продолжительность болезненности глаукомой.

Табл. 5. Средние показатели ЦТР на момент включения пациентов в исследование, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), мкм.

Table. 5. Mean CCT at the time of enrollment, n = 237, M ± m, Me (Q25%, Q75%), μm.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=135	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=60	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=28	Терминальная стадия/ Late glaucoma, n=14	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/H	Всего/All, n=237
ЦТР на момент включения пациентов в исследование/ CCT at the time of enrollment	542,74±2,55 543 (526; 562)	540,12±5,39 548 (501,5; 568)	530,43±6,97 534,5 (503; 554)	539,14±9,48 550 (526; 557)	p=0,416 H=2,846	540,41±2,22 543 (520; 562)

Табл. 6. Уровень ВГД, в зависимости от стадии глаукомы, на момент диагностирования заболевания, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table. 6. The level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of diagnosis of the disease, n = 237, M ± m, Me (Q25%; Q75%), mmHg.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=184	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=42	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=11	Терминальная стадия/ Late glaucoma	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/U	Всего/All, n=237
ВГД на момент диагностирования глаукомы/ IOP-level at the time of glaucoma diagnosis	25,36±0,22 25 (24; 27)	29,29±0,59 30 (26; 32)	31,45±1,91 30 (28; 37)	критерий исключения	p _{1,2} <0,001 U _{1,2} =-5,806 p _{1,3} <0,001 U _{1,3} =-3,583 p _{2,3} =0,566 U _{2,3} =-0,574	26,34±0,25 26 (24; 28)

Табл. 7. Уровень ВГД, в зависимости от стадии глаукомы, на момент финального обследования, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table. 7. The level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of final examination, n = 237, M ± m, Me (Q25%; Q75%), mmHg.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=135	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=60	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=28	Терминальная стадия/ Late glaucoma, n=14	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/H	Всего/All, n=237
Уровень ВГД на момент финального обследования/ IOP-level at the time of final examination	19,13±0,24 19 (17; 21)	19,22±0,37 19 (17; 20)	20,04±0,64 19,5 (18; 21,5)	20,14±1,52 19,5 (16; 22)	p=0,557 H=2,073	19,32±0,2 19 (17; 21)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лишь у пациентов с начальной стадией ПОУГ значение «средневзвешенного» уровня ВГД соответствует рекомендуемому РГО уровню офтальмотонуса для данной стадии глаукомы, в то время как у пациентов с развитой, далеко за-

шедшей и терминальной стадиями ПОУГ, этот показатель достоверно выше. Выявленная закономерность позволяет говорить о «средневзвешенном» уровне ВГД, как об одном из возможных предикторов заболевания, а также сформировать еще один принцип необходимости смены режима

Табл. 8. «Средневзвешенный» уровень ВГД, в зависимости от стадии глаукомы, на момент финального обследования, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.
 Table 8. The «inter-visit» level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of final examination, n = 237, M ± m, Me (Q25%; Q75%), mmHg.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=135	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=60	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=28	Терминальная стадия/ Late glaucoma, n=14	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/H	Всего/All, n=237
«Средне-взвешенное» значение уровня ВГД на момент финального обследования/ The «inter-visit» IOP-level at the time of final examination	20,26±0,19 20,5 (18,9; 21,5)	20,21±0,28 20,45 (18,7; 22,1)	21,43±0,42 21,1 (19,95; 22,9)	22,11±0,76 22,25 (21; 24,7)	p=0,007 H=11,982 p _{1,2} =0,794 U=0,261 p _{1,3} =0,048 U=-1,980 p _{1,4} =0,004 U=-2,883 p _{2,3} =0,046 U=-1,994 p _{2,4} =0,008 U=-2,637 p _{3,4} =0,215 U=-1,241	20,5±0,15 20,6 (19; 22)

Примечание: p_{1,2}=0,794; U_{1,2}=0,261 - степень статистической достоверности различий между начальной и развитой стадиями глаукомы; p_{1,3}=0,048; U_{1,3}= -1,980 - степень статистической достоверности различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{1,4}=0,004; U_{1,4}= -2,883 - степень статистической достоверности различий между начальной и терминальной стадиями глаукомы; p_{2,3}=0,046; U_{2,3}=-1,994 - степень статистической достоверности различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{2,4}=0,008; U_{2,4}= -2,637 - степень статистической достоверности различий между развитой и терминальной стадиями глаукомы; p_{3,4}=0,215; U_{3,4}= -1,241 - степень статистической достоверности различий между далеко зашедшей и терминальной стадиями глаукомы.

лечения, в зависимости от вышеуказанного расчетного показателя.

В ряде многоцентровых исследований, проведенных по инициативе Российского глаукомного общества в России и на постсоветском пространстве, неоднократно обсуждались безопасные диапазоны значений уровня офтальмотонуса для пациентов с различными стадиями ПОУГ [20 - 28]. Вместе с тем данные, представленные в Таблице 7, свидетельствуют о том, что уровень ВГД на момент финального обследования у пациентов с разными стадиями ПОУГ до-

стоверно не отличался (p=0,557, H=2,073), и составлял в среднем 19 (19,32±0,2; (17;21)) мм рт.ст. Означает ли это, что при выборе метода понижения уровня ВГД клиницисты придерживаются одинаковых значений, вне зависимости от стадии? С целью анализа «оптимального» уровня ВГД, т.е. «приемлемого» для клиницистов уровня офтальмотонуса, достижение которого является сигналом к завершению подбора терапии, мы проанализировали искомое значение ВГД в зависимости от стадии на момент финального обследования (Табл. 9).

Табл. 9. «Оптимальный» уровень ВГД, в зависимости от стадии глаукомы, на момент финального обследования, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.
 Table 9. The «optimal» level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of final examination, n = 237, M ± m, Me (Q25%; Q75%), mmHg.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=135	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=60	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=28	Терминальная стадия/ Late glaucoma, n=14	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/H	Всего/All, n=237
«Удобное» значение уровня ВГД за период наблюдения/ The «optimal» IOP-level during the observation period	19,16±0,18 19,3 (18; 20,7)	19,29±0,29 19,3 (18; 20,9)	19,64±0,4 19,6 (17,9; 21)	20,09±0,7 20 (18; 21,7)	p=0,597 H=1,882	19,3±0,14 19,5 (18; 21)

Табл. 10. «Интолерантный» уровень ВГД, в зависимости от стадии глаукомы, на момент финального обследования, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.
 Table. 10. The «intolerant» level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of final examination, n = 237, M ± m, Me (Q25%; Q75%), mmHg.

	Начальная стадия/ Early glaucoma, n=135	Развитая стадия/ Moderate glaucoma, n=60	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma, n=28	Терминальная стадия/ Late glaucoma, n=14	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/H	Всего/All, n=237
«Интолерантное» значение уровня ВГД за период наблюдения/ The «intolerant» IOP-level during the observation period	22,9±0,23 23 (22; 24,5)	23,88±0,38 23,5 (22; 25)	25,11±0,56 24,75 (23; 26,5)	27,07±0,56 27 (26; 28)	p<0,001 H=32,175 p _{1,2} =0,055 U=-1,921 p _{1,3} =0,001 U=-3,415 p _{1,4} <0,001 U=-4,835 p _{2,3} =0,065 U=-1,847 p _{2,4} <0,001 U=-3,585 p _{3,4} =0,016 U=-2,408	23,66±0,19 23,5 (22; 25)

Примечание: p_{1,2}=0,055; U_{1,2}=1,921 - степень статистической достоверности различий между начальной и развитой стадиями глаукомы; p_{1,3}=0,001; U_{1,3}= 3,415 - степень статистической достоверности различий между начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{1,4}<0,001; U_{1,4}= -4,835 - степень статистической достоверности различий между начальной и терминальной стадиями глаукомы; p_{2,3}=0,065; U_{2,3}=-1,847 - степень статистической достоверности различий между развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{2,4}<0,001; U_{2,4}= -3,585 - степень статистической достоверности различий между развитой и терминальной стадиями глаукомы; p_{3,4}=0,016; U_{3,4}= -2,408 - степень статистической достоверности различий между далеко зашедшей и терминальной стадиями глаукомы.

Табл. 11. Доля случаев с компенсацией ВГД на момент диагностирования глаукомы после назначения Режимы № 1 и на момент финального обследования на фоне применения Режимов № 2-4.
 Table. 11. The proportion of cases with IOP compensation at the time of glaucoma diagnosis after the appointment of Regime № 1 and at the time of the final examination on the background of Regimens № 2-4.

Временная точка/ Time point	На момент диагностирования ПОУГ/ At the time of glaucoma diagnosis			На момент финального обследования/ At the time of final examination		
	Начальная стадия/ early glaucoma	Развитая стадия/ Moderate glaucoma	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma	Начальная стадия/ Early glaucoma	Развитая стадия/ Moderate glaucoma	Далеко зашедшая стадия/ Advanced glaucoma
Декомпенсация/ Decompensation	4 2,17%	16 38,10%	9 81,82%	14 10,37%	9 15,25%	26 61,90%
Компенсация/ Compensation	37 20,11%	18 42,86%	2 18,18%	24 17,78%	24 40,68%	12 35,71%
Супер-компенсация/ Super-compensation	143 77,72%	8 19,04%	0 0%	97 71,85%	26 44,07%	4 9,52%
Всего/All	184	42	11	135	59	42

Как следует из Таблицы 9, «приемлемый для клинициста» уровень ВГД на практике достоверно не отличался (p=0,597, H=1,882) у пациентов с разными стадиями глаукомы и составлял в среднем 19,5 (19,3±0,14; (18; 21)) мм.рт.ст.

По аналогичному принципу мы проанализировали так называемый «интолерантный» уровень ВГД, т.е. то значение уровня офтальмотонуса, которое является для клинициста маркером необходимости смены режима лечения.

Логично было бы предположить, что по мере роста стадии ПОУГ предельное значение ВГД, настораживающее клинициста и требующее интенсификации терапии, должно уменьшаться. В действительности же мы видим (Табл. 10) отчетливую тенденцию роста уровня «интолерантного» уровня ВГД от стадии к стадии ($p < 0,001$; $N=32,175$).

Приоритетной задачей лечения пациентов с глаукомой является достижение рекомендованных уровней офтальмотонуса для каждой конкретной стадии. В Таблице 11 представлены данные об уровне офтальмотонуса у пациентов с различными стадиями глаукомы на момент диагностирования заболевания, на момент финального исследования и за весь период наблюдения с момента диагностирования, ранжированные по степени компенсации ВГД, где «компенсированным» мы считали ВГД, находящееся в рекомендованном РГО для конкретной стадии диапазоне значений, «декомпенсированным» - значение ВГД, находящееся выше верхней границы рекомендованного РГО диапазона, и «суперкомпенсированным» - значение ВГД, находящееся ниже нижней границы рекомендованного РГО безопасного «коридора» (Табл. 11).

Согласно представленным в Таблице 11 данным, для пациентов с начальной стадией ПОУГ стартовый режим, в целом, был эффективен: доля «декомпенсированных» глаз составила лишь 2,17%. Но для пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями процент пациентов, получающих неэффективную терапию, оказался высок: декомпенсированный средневзвешенный уровень ВГД выявлен у 38,1% пациентов с развитой и 81,82% - с далеко зашедшей стадией ПОУГ. На фоне назначения режимов №№2-4 включительно, возрастает доля пациентов с начальной стадией ПОУГ, не получающих адекватной гипотензивной терапии (10,37%), а в группах с развитой и далеко зашедшей стадией ПОУГ эта доля составляет 15,25% и 61,9% соответственно.

Прогрессирование глаукомы

Прогрессирование заболевания у пациентов, болеющих глаукомой, определяется изменением структурно-функциональных параметров. Показатель светочувствительности MD, характеризующий среднее отклонение, т.е. общую разницу между нормальной чувствительностью, с учетом возраста, и чувствительностью сетчатки у конкретного пациента, является наиболее информативным в определении динамики изменений. В этой связи, на фоне изучения показателей уровня ВГД на разных этапах, определения эффективности использования того или иного режима, мы исследовали изменения полей зрения, а также сопоставили уровень ВГД и динамику MD (Табл. 12). Мы посчитали необходимым разделить пациентов на 4 группы: с положительной динамикой MD за период наблюдения; с динамикой от 0 до -1 дБ/год; с динамикой от -1 до -2 дБ/год; и с динамикой более -2 дБ/год.

Было установлено, что за период наблюдения в показатель MD имел положительную динамику в 29,5% (70 глаз) случаев. Этот факт можно объяснить или флюктуациями или, возможно, эффектом лечения. Но в остальных случа-

ях (70,5% (167 глаз)) MD имел отрицательную динамику: в половине случаев (50,6% (120 глаз)) MD ухудшился менее чем на -1 дБ/год, в 11,8% (28 глаз) значение MD ухудшилось с $-2 < \text{мД/год} \leq -1$, а в 8,1% (19 глаз) значение MD ухудшилось более чем -2 мД/год (Табл. 12).

Как следует из представленных в Таблице 12 данных, показатели ВГД на старте, «интолерантного» значения уровня ВГД, а также «средневзвешенного» значения офтальмотонуса были ниже в группе пациентов с установленным прогрессированием менее 1 дБ/год.

Анализ показателей уровня офтальмотонуса установил, что чем больше было значение ВГД на момент диагностирования, тем неблагоприятнее была динамика MD и, как следствие, глаукома прогрессировала. Таким образом, на момент диагностирования показатель MD ухудшился более чем -2 мД/год на глазах где уровень ВГД на старте был 28 (25,0; 30,0). Также важно отметить, что за время наблюдения, в группах с разной отрицательной динамикой MD «неудобное» значение ВГД не опускалось ниже 23,4 мм рт. ст., а в группе с отрицательной динамикой MD более чем -2 мД/год «неудобное» значение ВГД практически не отличалось от ВГД перед стартовым режимом лечения - оно снизилось только на 1 мм рт. ст. Этот факт указывает нам на то, что независимо от стадии глаукомы, в 70,5% (167 глаз) случаев офтальмологи не торопятся более активно снижать уровень ВГД, допускают повышенные значения ВГД на более длительное время и структурно-функциональные составляющие глаза изменяются в худшую сторону. В результате глаукома не стабилизируется, а прогрессирует. Полученные данные приводят нас к выводу, что если клиницисты допускают повышенный уровень «неудобного» значения ВГД, то и колебания ВГД во время назначенных режимов - «средневзвешенное» значение ВГД - тоже высокие. Представленные в таблице данные указывают на то, что за период наблюдения «средневзвешенное» значение ВГД было около 20,5 мм. рт. ст., а в группе с отрицательной динамикой MD более чем -2 мД/год «средневзвешенное» значение ВГД не опускалось ниже 23 мм. рт. ст. и соответственно, прогноз в этой группе пациентов будет хуже.

По аналогичному принципу в рамках представленного исследования нами была проанализирована динамика периметрических изменений и офтальмотонуса для пациентов с начальной стадией ПОУГ (Табл. 13).

Примечательно, что в группе пациентов с начальной стадией ПОУГ, как и при анализе всех групп пациентов с ПОУГ без учета стадий, наибольшая скорость прогрессирования заболевания зафиксирована для тех пациентов, у которых уровень «средневзвешенного ВГД» был 23,4 (21,6; 24,4) мм.рт.ст. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень «средневзвешенного ВГД» в пределах 23 мм.рт.ст. - тот фактор, который является предиктором быстрого прогрессирования ПОУГ как на начальной, так и на продвинутой стадиях заболевания, и требует более пристального внимания клиницистов в процессе принятия решения о смене тактики лечения.

Обращает на себя внимание и сопоставимость значений «интолерантного» уровня ВГД у пациентов с быстро прогрессирующей глаукомой: 27 (26; 30) для начальной стадии ПОУГ и 27 (25,5; 30) для всех групп пациентов, без учета стадий, что в очередной раз свидетельствует о том, что реально существующая ситуация, где при выборе тактики

Табл. 12. Динамика показателей периметрии (MD) и тонометрии на момент диагностирования глаукомы, без учета стадий заболевания, n=237, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм.рт.ст./Дб.

Table. 12. Dynamics of perimetry (MD) and tonometry parameters at the moment of glaucoma diagnosis, excluding disease stages, n = 237, M ± m, Me (Q25%; Q75%), mmHg/db.

Все пациенты/All patients	Уровень ВГД на момент диагностирования глаукомы/ The IOP-level at the time of glaucoma diagnosis	«Интолерантное» значение уровня ВГД/ The «intolerant» IOP-level	«Средневзвешенное» значение уровня ВГД/ The «inter-visit» IOP-level	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/T
мД/год > 0/ md/year > 0, n=70	25,81±0,46 25 (24; 27)	22,66±0,34 22,75 (21; 24,5)	20,01±0,28 20,2 (18,9; 21,4)	p _{1,2} <0,001 T=5,506 p _{1,3} <0,001 T=7,002 p _{2,3} <0,001 T=7,195
-1 < мД/год ≤ 0/ -1 <md/year ≤ 0, n=120	26,28±0,32 26 (24; 28)	23,49±0,23 23,4 (22; 25)	20,39±0,19 20,6 (19,1; 21,65)	p _{1,2} <0,001 T=7,273 p _{1,3} <0,001 T=9,370 p _{2,3} <0,001 T=9,427
-2 < мД/год ≤ -1/ -2 <md/year ≤ -1, n=28	27±1,01 25,5 (24; 29,5)	24,65±0,6 24,65 (23; 27)	20,6±0,45 20,7 (18,65; 22,3)	p _{1,2} =0,015 T=2,247 p _{1,3} <0,001 T=4,600 p _{2,3} <0,001 T=4,201
мД/год ≤ -2/ md/year ≤ -2, n=19	27,68±0,67 28 (25; 30)	26,92±0,74 27 (25,5; 30)	22,82±0,54 23 (21,5; 24,7)	p _{1,2} =0,670 T=0,426 p _{1,3} <0,001 T=3,783 p _{2,3} <0,001 T=3,724
Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/U	p _{1,2} =0,219 U _{1,2} =-1,229 p _{1,3} =0,393 U _{1,3} =-0,853 p _{1,4} =0,010 U _{1,4} =-2,582 p _{2,3} =0,869 U _{2,3} =-0,165 p _{2,4} =0,057 U _{2,4} =-1,905 p _{3,4} =0,218 U _{3,4} =-1,233	p _{1,2} =0,069 U _{1,2} =-1,818 p _{1,3} =0,003 U _{1,3} =-2,990 p _{1,4} <0,001 U _{1,4} =-4,572 p _{2,3} =0,027 U _{2,3} =-2,208 p _{2,4} <0,001 U _{2,4} =-4,231 p _{3,4} =0,023 U _{3,4} =-2,273	p _{1,2} =0,311 U _{1,2} =-1,012 p _{1,3} =0,341 U _{1,3} =-0,952 p _{1,4} <0,001 U _{1,4} =-4,281 p _{2,3} =0,626 U _{2,3} =-0,487 p _{2,4} <0,001 U _{2,4} =-4,336 p _{3,4} =0,003 U _{3,4} =-2,971	
Всего/All, n=237	26,34±0,25 26 (24; 28)	23,66±0,19 23,5 (22; 25)	20,5±0,15 20,6 (19; 22)	p _{1,2} <0,001 T=9,174 p _{1,3} <0,001 T=13,096 p _{2,3} <0,001 T=13,110

Табл. 13. Динамика показателей периметрии (MD) и тонометрии на момент диагностирования глаукомы у пациентов с начальной стадией заболевания, n=184, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм.рт.ст./Дб.

Table. 13. Dynamics of perimetry (MD) and tonometry parameters at the moment of glaucoma diagnosis in patients with the initial stage of the disease, n = 237, M ± m, Me (Q25%; Q75%), mmHg/db.

Пациенты с начальной стадией ПОУГ/ Patients with early stage of glaucoma	Уровень ВГД на момент диагностирования глаукомы/ The IOP-level at the time of glaucoma diagnosis	«Интолератное» значение уровня ВГД/ The «intolerant» IOP	«Средневзвешенное» значение уровня ВГД/ The «inter-visit» IOP-level	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/T
MD/год > 0/ MD/year > 0, n=59	24,8±0,32 25 (24; 26)	22,6±0,38 23 (21; 25)	20,06±0,33 20,3 (18,7; 22,2)	p _{1,2} <0,001 T=4,572 p _{1,3} <0,001 T=6,348 p _{2,3} <0,001 T=6,586
-1 < MD/год ≤ 0/ -1 < MD/year ≤ 0, n=95	25,68±0,33 25 (24; 28)	23,21±0,25 23 (22; 24,5)	20,42±0,22 20,6 (19; 21,7)	p _{1,2} <0,001 T=6,003 p _{1,3} <0,001 T=8,292 p _{2,3} <0,001 T=8,353
-2 < MD/год ≤ -1/ -2 < MD/year ≤ -1, n=17	24,71±0,86 25 (23; 26)	24,06±0,8 24 (22; 26)	20,21±0,6 20,5 (18,6; 22,2)	p _{1,2} =0,535 T=0,621 p _{1,3} <0,001 T=3,574 p _{2,3} =0,001 T=3,266
MD/год ≤ -2/ MD/year ≤ -2, n=13	26,46±0,57 27 (25; 28)	27,77±0,8 27 (26; 30)	22,96±0,71 23,4 (21,6; 24,4)	p _{1,2} =0,026 T=2,223 p _{1,3} =0,002 T=3,110 p _{2,3} =0,001 T=3,180
Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/U	p _{1,2} =0,143 U _{1,2} =-1,465 p _{1,3} =0,640 U _{1,3} =0,467 p _{1,4} =0,021 U _{1,4} =-2,317 p _{2,3} =0,216 U _{2,3} =1,237 p _{2,4} =0,219 U _{2,4} =-1,230 p _{3,4} =0,052 U _{3,4} =-1,939	p _{1,2} =0,329 U _{1,2} =-0,976 p _{1,3} =0,061 U _{1,3} =-1,870 p _{1,4} <0,001 U _{1,4} =-4,525 p _{2,3} =0,122 U _{2,3} =-1,546 p _{2,4} <0,001 U _{2,4} =-4,513 p _{3,4} =0,005 U _{3,4} =-2,835	p _{1,2} =0,492 U _{1,2} =-0,688 p _{1,3} =0,970 U _{1,3} =-0,037 p _{1,4} <0,001 U _{1,4} =-3,609 p _{2,3} =0,661 U _{2,3} =0,438 p _{2,4} <0,001 U _{2,4} =-3,745 p _{3,4} =0,006 U _{3,4} =-2,763	
Всего/All, n=184	25,36±0,22 25 (24; 27)	23,42±0,22 23 (22; 25)	20,47±0,18 20,6 (18,85; 22,2)	p _{1,2} <0,001 T=6,800 p _{1,3} <0,001 T=11,425 p _{2,3} <0,001 T=11,556

ведения пациента с глаукомой клиницисты придерживаются от стадии глаукомы, сохраняется на практике и приводит к одинаковых уровней офтальмотонуса, вне зависимости

от стадии глаукомы, сохраняется на практике и приводит к печальной статистике слабовидения от глаукомы.

Заклучение

Комбинирано когортно аналитическо научно-клиническо многоцентрово когортно исследование было проведено в период с января по апрель 2017 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Киргизия, Молдова, Россия, Узбекистан), силами 35 клиницистов. В данной работе произведена попытка анализа режимов назначений, используемых у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы, детальных характеристик уровня офтальмотонуса в разные периоды заболевания, выявления несовершенств действующей системы управления лечебно-диагностическим процессом, и приведения ее к оптимальным, научно-обоснованным значениям.

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные группы) составил 64 (59,35; 68,15) года, а на момент финального обследования - 69 (64,6; 73,7) лет. Таким образом, анамнез заболевания на момент финального обследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 4,3 (3,7; 5,8) года.

Были установлены достоверные различия значений уровня офтальмотонуса на момент диагностирования заболевания у пациентов с разными стадиями глаукомы: пациенты с начальной стадией ПОУГ были моложе и имели более низкий уровень офтальмотонуса на момент диагностирования заболевания, чем больные с продвинутыми стадиями заболевания. За период наблюдения 4,3 (3,7; 5,8) года пациентов с начальной стадией стало меньше на 26,6%, за счет этого увеличилось количество больных с развитой и далеко зашедшей стадиями (на 42,8% и 60,7% соответственно) и «появилась» группа пациентов с терминальной стадией глаукомы (14 человек).

В данной работе были введены новые терминологические составляющие, характеризующие состояние офтальмотонуса в различные временные отрезки: «средневзвешенное ВГД», «оптимальное ВГД», «интолерантное ВГД». Установлено, что лишь у пациентов с начальной стадией ПОУГ значение «средневзвешенного ВГД» соответствует рекомендуемому РГО уровню офтальмотонуса для данной стадии глаукомы, в то время как у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ значение «средневзвешенного ВГД» было выше значений офтальмотонуса при финальном исследовании и «удобного» уровня ВГД в среднем на 1-1.5 мм.рт.ст. Выявленная закономерность позволяет говорить о «средневзвешенном ВГД», как об одном из значимых прогностических параметров заболевания.

При анализе показателей статической периметрии установлено, что прогрессирование глаукомы, выраженное в отрицательной динамике индекса MD более чем на -2 мД/год, соответствовало уровню «средневзвешенного ВГД» 23 мм.рт.ст.: 23 (21,5; 24,7) для всех групп пациентов без учета стадий первичной открытоугольной глаукомы, 23,4 (21,6; 24,4) - для пациентов с начальной стадией глаукомы. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень «средневзвешенного ВГД» в пределах 23 мм.рт.ст. - тот фактор, который является предиктором быстрого прогрессирования ПОУГ как на начальной, так и на продвинутых стадиях заболевания, и требует более пристального внимания клиницистов в процессе принятия решения о смене тактики лечения.

Выявленная сопоставимость значений «неудобного ВГД» у пациентов с быстро прогрессирующей глаукомой - 27 (26; 30) для начальной стадии и 27 (25,5; 30) для всех групп пациентов, без учета стадий, свидетельствует о том, что реально существующая ситуация, где при выборе тактики ведения пациента с ПОУГ клиницисты придерживаются одинаковых уровней офтальмотонуса, вне зависимости от стадии ПОУГ, сохраняется на практике и приводит к печальной статистике слабовидения от глаукомы.

Таким образом, результаты данного исследования могут быть использованы для коррекции существующих клинических рекомендаций, трактующих основные принципы лечебно-диагностической тактики у больных с глаукомой, в зависимости от стадии заболевания, исходного уровня офтальмотонуса и предложенных новых терминологических составляющих, характеризующих уровень офтальмотонуса в разные временные отрезки.

Литература/References:

1. Егоров Е.А., Васина М.В. Внутриглазное давление и толщина роговицы // Глаукома 2006; 2, 34-36. [Egorov E.A., Vasina M.V. Intraocular pressure and thickness of the cornea // Glaucoma 2006; 2, 34-36. (In Russian)].
2. Куроедов А.В., Голубев С.Ю., Шафранов Г.В. // Глаукома 2005; 2, 7-19. [Kuroyedov A.V., Golubev S.Yu., Shafranov G.V. // Glaucoma 2005; 2, 7-19. (In Russian)].
3. Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э. Эпидемиологические характеристики глаукомы // Сб. статей 4 международной конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии». - М., 2006; 207-212. // [Liebman E.S., Chumaeva E.A., Yelkina Ya.E. Epidemiological characteristics of glaucoma. Articles 4 of the international conference «Glaucoma: theory, trends, technology.» - M., 2006; 207-212. (In Russian)].
4. Chen P.P. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma // Ophthalmology 2003; 110, 726-733.
5. Ernest P.J., Schouten J.S., HJ Beckers H.J. et al. An Evidence-Based Review of Prognostic Factors for Glaucomatous Visual Field Progression // Ophthalmology 2013; 120, 512-519.
6. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011 // WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 11-13 July 2006.
7. Grobbee D.E., Hoes A.W. Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical // Jones and Bartlett Publ 2009; 104-106.
8. Heijl A., Bengtsson B., Hyman L., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. Ophthalmology 2009; 116, 2271-2276.
9. Katz J., Tielsch J.M., Quigley H.A. et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34, 11, 3271-3277.
10. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma // N Engl J Med 2009; 360, 11, 1113-1124.
11. Quigley H.A., Addicks E.M., Green W.R. // Arch Ophthalmol 1982; 100, 1, 135-146.
12. Quigley H.A., Dunkelberger G.R., Green W.R. // Am J Ophthalmol 1989; 107, 5, 453-464.
13. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // Br J Ophthalmol 2006; 90, 262-267.
14. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456. [Egorov E.A., Astahov Ju.S., Erichev V.P. Glaucoma: national guidelines. Moscow, GEOTAR-Media 2015; 456. (In Russian)].
15. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // Клиническая офтальмология 2011; 3, 97-100. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological char-

- acteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1) // *Clin Ophthalmol* 2011; 3, 97-100. (In Russian)].
16. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // *Клиническая офтальмология* 2012; 1, 19-22. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2) // *Clin Ophthalmol* 2012; 1, 19-22. (In Russian)].
 17. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2012; 2, 8, 57-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Risk factors, pathogens development and progression of the results of a multicenter study of Russian glaucoma society // *Medical and biological problems* 2012; 2, 8, 57-69 (In Russian)].
 18. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулектомии // *Национальный журнал глаукома* 2013; 12, 2, 53-60. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *National J Glaucoma* 2013; 12, 2, 53-55 (In Russian)].
 19. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией // *Офтальмологические ведомости* 2014; 7, 1, 19-27. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. The degree of mutual influence and the relationship between morphological and functional characteristics of primary open angle glaucoma and macular degeneration // *Ophthalmologic vedomosti* 2014; 7, 1, 19-27. (In Russian)].
 20. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы // *Национальный журнал глаукома* 2014; 13, 2, 60-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma // *National J Glaucoma* 2014; 13, 2, 60-69 (In Russian)].
 21. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения // *Офтальмологические ведомости* 2015; 8, 1, 43-60. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment // *Ophthalmologic vedomosti* 2015; 8, 1, 43-60 (In Russian)].
 22. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование) // *Российский офтальмологический журнал* 2015; 8, 3, 10-22 [Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. et al. The results of the study and cost effectiveness ratio of costs in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study) // *Russian Ophthalmological J* 2015; 8, 3, 10-22 (In Russian)].
 23. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины // *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2015; 16, 3, 111-123. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Optimum performance of the upper limit of IOP in patients with advanced stage primary open angle glaucoma in terms of evidence-based medicine // *RMJ. Clinical Ophthalmology* 2015; 8, 3, 111-123 (In Russian)].
 24. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 2, 12, 74-84. [Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: patient's age and disease duration at which blindness may occur // *Medical and biological problems of life* 2014; 2, 12, 74-84 (In Russian)].
 25. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы // *Клиническая медицина* 2014; 92, 12, 64-72. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Model of primary open angle glaucoma outcomes // *Clinical medicine* 2014; 92, 12, 64-72 (In Russian)].
 26. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния // *Офтальмология Восточная Европа* 2013; 4, 15-25 [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections // *Ophthalmology Eastern Europe* 2013; 4, 15-25 (In Russian)].
 27. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме // *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 3, 22, 60-71. [Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The estimated age of the patients and the period of the disease for intensive treatment in primary glaucoma // *Ophthalmology Eastern Europe* 2014; 22, 60-71 (In Russian)].
 28. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Национальный журнал глаукома* 2016; 15, 2, 19-35. [Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients // *National J Glaucoma* 2016; 15, 2, 19-35 (In Russian)].
 29. Gordon M.O., Gao F., Beiser J.A. et al. The 10-year incidence of glaucoma among patients with treated and untreated ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2011; 129, 12, 1630-1631.
 30. Brandt J.D., Beiser J.A., Gordon M.O. et al. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2004; 138, 5, 717-722.
 31. Coleman A.L., Gordon M.O., Beiser J.A. et al. Baseline risk factors for the development of primary open-angle glaucoma in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2004; 138, 4, 684-685.
 32. Brandt J.D., Beiser J.A., Kass M.A. et al. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) *Ophthalmology* 2001; 108, 10, 1779-1788.
 33. Алексеев В.Н., Литвин И.Б. Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления и прогноз при первичной открытоугольной глаукоме // *РМЖ «Клиническая Офтальмология»* 2008; 4, 130. [Aleksseev V.N., Litvin I.B. Influence of the thickness of the cornea on the level of intraocular pressure and prognosis for primary open-angle glaucoma // *«Clinical Ophthalmology»* 2008; 4, 130. (in Russian)]
 34. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120, 6, 714-720.

Невродегенерация на ретината - първа проява в развитието на диабетната ретинопатия

Д. Косева, З. Златарова

Катедра по очни болести и зрителни науки, МУ, Варна, СБОБАЛ, Варна

Retinal neurodegeneration - first manifestation in the development of diabetic retinopathy

D. Koseva, Z. Zlatarova

Department of ophthalmology and visual sciences, Medical University of Varna, Specialized Eye Hospital, Varna

Резюме

Диабетната ретинопатия (ДР) дълго е разглеждана като единствена проява на изменения в ретината, причинени от захарния диабет (ЗД). Проучвания от последните години сочат, че ретинална диабетна невропатия също се открива при диабетици дори преди каквато и да е васкулопатия. Невродегенеративни промени в ретината при пациенти, болни от диабет, се наблюдават както на структурно ниво (с изтъняване на ретинални слоеве и загуба на ганглийни клетки), така и на функционално ниво (намалена контрастна чувствителност, забавена адаптация към тъмно, промени в зрителното поле). Хипергликемията, възпалението и оксидативния стрес играят важна роля в развитието на захарния диабет и неговите късни усложнения, включително диабетната ретинопатия. Метаболитните промени в диабетната ретина нарушават баланса на невропротективните и невротоксичните фактори. Клинични проучвания, използващи оптична кохерентна томография (ОСТ), доказват, че невродегенерацията на ретината е първа проява в развитието на ДР.

Ключови думи: диабетна ретинопатия, невродегенерация, ОСТ.

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) has long been considered to be only manifestation of retinal changes caused by diabetes mellitus (DM). Recent studies suggest that retinal diabetic neuropathy also occurs in diabetic patients and is already present before any microvasculopathy. Retinal neurodegeneration in diabetic patients is observed structurally, as thinning of the inner retinal layers and ganglial cell loss, and functionally as decreased hue discrimination and contrast sensitivity, abnormal visual field and delayed dark adaptation. Hyperglycemia, inflammation and oxidative stress play important role in the development of diabetes and its late complications including DR. A better understanding of the pathogenesis of DR shows that metabolic changes in the diabetic retina results in altered expression pattern of a number of mediators including neurotoxic and neuroprotective factors, glutamate and erythropoietin. Recent clinical trials, using Optical Coherence Tomography (OCT) prove, that neurodegenerative changes precede microvascular retinal changes in diabetic patients.

Key words: diabetic neuropathy, neurodegeneration, diabetes mellitus, OCT.

Въведение

Диабетната ретинопатия (ДР), специфично микросъдово усложнение на захарния диабет (ЗД), остава водеща причина за придобита слепота в световен мащаб сред икономически активното население [1]. С нарастващия брой болни от захарен диабет, броят на болните с ДР и зрение-застрашаваща ДР, която включва тежка степен на непролиферативна ДР (НПДР), пролиферативна ДР (ПДР), и диабетен макулен едем, се очаква да се увеличи до 191.0 милиона и 56.3 милиона респективно до 2030 година [2].

Според едно от последните определения, срещани се в публикациите по този въпрос, ДР представлява форма на хронична невросъдова дегенерация, изразяваща се

в структурни и функционални промени, които засягат микросъдовете и невроглията в ретината [3, 4].

Микроваскуларната теория за генезата на ДР предполага повишен капилярен пермеабилитет на съдовете в ретината и нарушаване на кръвно-ретинната бариера при пациенти със ЗД. Загубата на перицити е посочена като най-рано установимия микроваскуларен маркер за ДР [5], като се има предвид, че микроаневризмите при офталмоскопия или фундус-фотография са първия клиничен белег за проявена ДР [6].

В ретината, глиалните, нервните клетки и клетките на кръвоносните съдове са тясно свързани помежду си в така наречения „невроваскуларен съюз“ и имат общата задача

да поддържат нужната хомеостаза за невроретиналната функция [7].

Проучвания от последните години установяват, че ЗД е съпроводен и от диабетна невропатия на ретината или невроретинална дегенерация. Тази невропатия е наблюдавана на структурно ниво, като невронална апоптоза, загуба на ганглийни клетки, реактивна глиоза и изтъняване на вътрешните слоеве на ретината [8]. Невропатията на ретината при ЗД е установена и на функционално ниво от множество проучвания, използващи електроретинография, изследвания на цветното зрение, контрастната чувствителност и адаптацията към тъмно. Тези проучвания са стигнали до заключението, че загубата на нервна тъкан в ретината при болни от ЗД настъпва много по-рано от микроваскуларните промени [9]. А от своя страна всяка загуба на нервна тъкан води до намаляване на ретиналната дебелина [10].

Патогенеза

Barber et al. са сред първите представили концепцията за ранните невродегенеративни промени в ретината при болни със ЗД [11]. Те наблюдават, че един месец след предизвикан захарен диабет при плъхове, чрез приложение на стрептозотозин, се проявява висок процент на клетки в апоптоза в невроретината, без значим брой апоптозни ендотелни клетки. Същите автори са докладвали и по-висок процент апоптоза в невроретината на диабетно болни донори сравнени със здрави (без ЗД) донори, дори диабетно болните донори да са били без микроваскуларни промени в ретината.

Ганглийните клетки в ретината имат най-висок процент апоптоза и са най-рано засегнати [12]. Висок брой на клетки в апоптоза са наблюдавани и във външният плексиформен слой и фоторецепторите [13], и в пигментния епител на ретината [14].

Допълнително е било установено, че освен апоптозата, друга причина за невродегенерацията на ретината е глиалната активация [15].

Невродегенерацията на ретината се явява ранно събитие в патогенезата на ДР и за нея има няколко потенциални механизма:

1. Възпаление, хипергликемия и оксидативен стрес

Възпалението се дефинира като каскада от събития, предизвикани в отговор на различни патологични стимули. То играе важна роля в развитието на диабета и неговите късни усложнения, включително ДР. Полиморфонуклеарните неутрофили са едни от основните клетки на възпалението и имат важно участие в увредата на съдовите ендотелни клетки. При диабетици, поради хипергликемията, е наблюдаван повишен брой на периферни полиморфонуклеарни неутрофили, както и техният по-лош отговор на стимули. Това води до слабо хронично възпаление, което играе основна роля в невродегенерацията [16].

Острата и хронична хипергликемия се свързват освен със слабо възпаление и с оксидативен стрес. Увеличава се митохондриалната продукция на супероксидни аниони, това води до увреждане на митохондриалната ДНК, намалена продукция на митохондриална енергия и прогресия на ретиналната невродегенерация [17].

В организма съществува антиоксидантна защитна система, но при диабетици с лош гликемичен контрол ендо-

генните антиоксиданти (супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион, глутатион редуктаза и глутатион пероксидаза) не са достатъчно ефективни [18].

2. Глутамат

Глутаматът е основният невротрансмитер в ретината и е отговорен за предаването на нервния импулс от фоторецепторите към биполярните клетки и от биполярните клетки към ганглийните клетки. При метаболизирането на глутамата се получават глутамин и алфа-кетоглутарат. Редица изследвания сочат, че високите нива на глутамат са свързани със загуба на нервни клетки в централната нервна система и ретината. Балансът глутамат/глутамин между невроните и глиалните клетки е нарушен при ЗД и причинява ретинална невродегенерация [17]. Причината за високите нива на глутамат при болни от ДР се свързва с дисфункция на макроглията при метаболизирането на глутамата [19]. Тази дисфункция е следствие от понижени нива на глутамат-транспортера в Мюлеровите клетки, дължащи се на диабет-индуцирания оксидативен стрес [20].

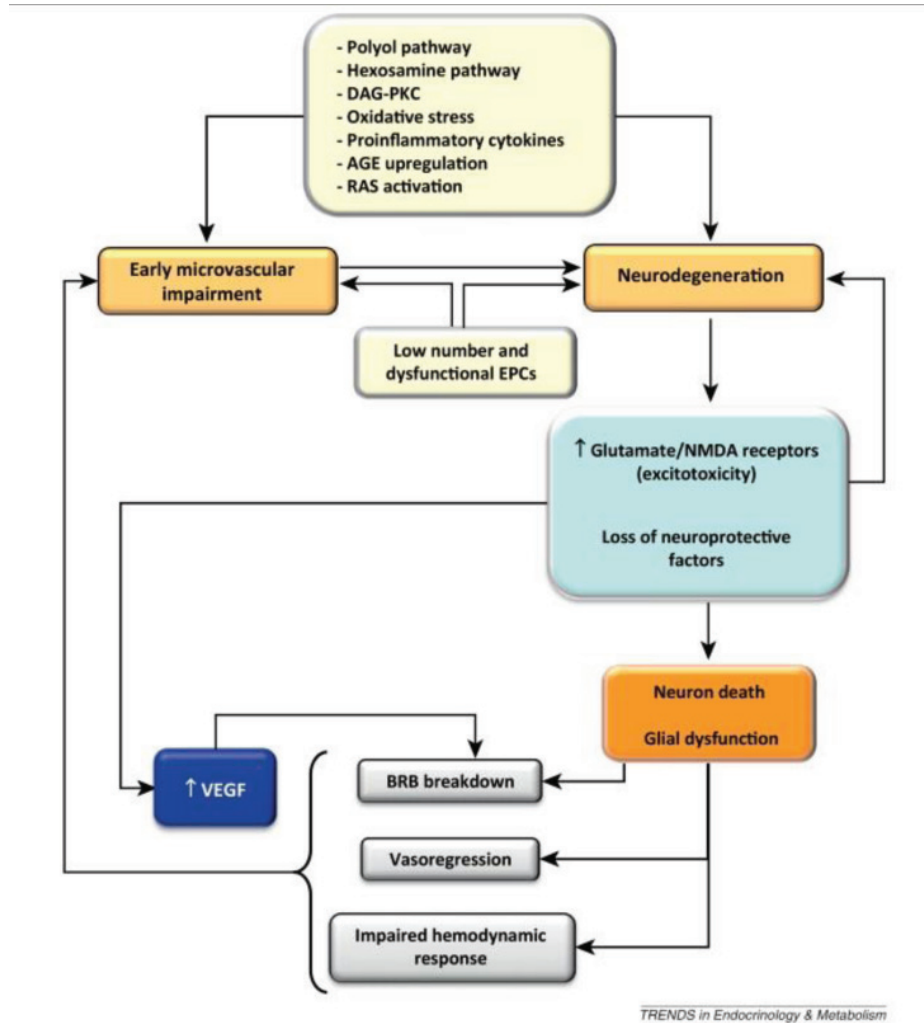
3. Дисбаланс при продукцията на невропротективни фактори

Невроналното оцеляване, растеж и функция зависят от локалната наличност на невротрофични и растежни фактори. Ретиналните фактори, които имат невропротективни качества включват серпин F1 (или pigment epithelial derived factor, PEDF), соматостатин, междинен ретинол-свързващ протеин (interstitial retinol-binding protein, IRBP), мозъчен невротрофичен фактор (brain derived neurotrophic factor, BDNF) и нервен растежен фактор (nerve growth factor, NGF). Дисрегулацията на невротрофичните фактори е смятана за основна причина за ретиналната невродегенерация при болни от ЗД [17]. При диабетици концентрацията и ефикасността на по-горе посочените невропротективни фактори са намалени [21]. Интересно е да се отбележи, че невротрофини като съдовият ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF), инсулиновият растежен фактор-1 (insulin growth factor-1, IGF-1) и еритропоетина също са с намалена концентрация малко след началото на ЗД, но тя рязко се покачва с настъпването на пролиферативната диабетна ретинопатия. За VEGF многократно е доказано, че участва в предизвикването на диабетният макулен едем и неоваскуларизацията при ДР. Еритропоетина е гликопротеин, основен регулатор на еритропоезата, чиято експресия е била открита освен в бъбреците и мозъка, и в ретината. Увеличено производство на еритропоетин е установено в пигментния епител на ретината и невроретината при болни със ЗД [22]. Докладвани са данни, че еритропоетина има ангиогенен потенциал, съизмерим с този на VEGF [23].

С други думи балансът между невропротективните и невротоксичните фактори е този, който определя наличието или не на невродегенерация на ретината при пациенти болни от захарен диабет (Фиг. 1).

Методи за установяване на ретиналната невродегенерация в клиничната практика

Заболяванията на ретината могат да бъдат наблюдавани и доказани по много различни методи. Що се отнася до ретиналната невродегенерация при ДР обаче офталмо-скопията и фундус-фотографиите не са достатъчни. Правени са множество опити с животински модели и тъкани от



Фиг. 1. Схематично представяне на основните механизми, водещи до ДР (Simó R., Hernández C. 2014) [24].

човешки донори, за да се установят молекулярните механизми на невродегенерацията на ретината [25].

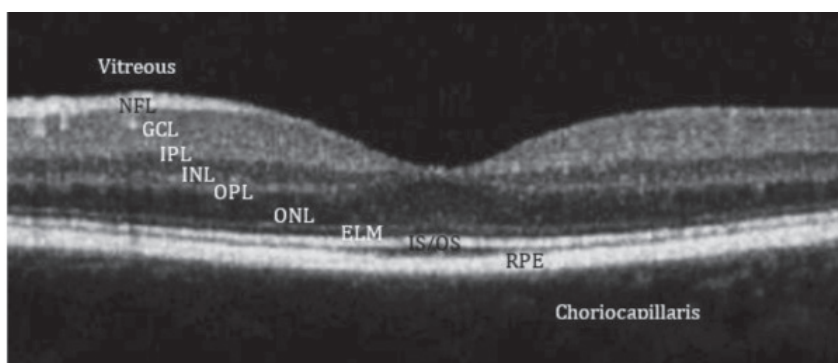
Оптичната кохерентна томография (Optical Coherent Tomography, OCT) е най-прецизният метод, който дава сведения за ретиналната дебелина *in vivo* [26]. OCT е базирано на ниско кохерентна интерферометрия на сноп от инфрачервен диоден лазер, при която отразеният лъч от задния полюс на очното дъно или от предния очен сегмент се съчетава с референтен, за да възникне конструктивна или деструктивна интерференция. OCT е безконтактен метод, който изобразява очните структури с висока аксиална разделителна способност. Това е неинвазивно изследване, което дава възможност за микроструктурен анализ в триизмерен модел и сегментация на различните ретинални слоеве [27]. Образите се получават в реално време.

Ранните невродегенеративни промени в ретината, които характеризират диабета, включват дисфункция и дегенерация на ретиналните неврони дори преди проявата на съдовите признаци на ДР [28]. Промените са основно във вътрешните слоеве на ретината, изразяващи се в изтъняване на слоя нервни влакна (retinal nerve fiber layer, RNFL) [26] и загуба на ганглийни клетки [11]. Чрез OCT може да бъде направено количествено измерване на дебелината на тези слоеве.

Усъвършенстването на технологията на оптичната кохерентна томография дава възможност за измерване вътрешният слой на макулата, състоящ се от слой ганглийни клетки и вътрешен плексиформен слой (ganglion cell layer and inner plexiform layer, GCIPL) (Фиг. 2) [29]. Някои автори съобщават, че при пациенти, болни от ЗД, ранно изтъняване на GCIPL в макулата се проявява преди видими съдови белези за ДР [30].

Невродегенеративните промени в ранните стадии на диабета нарушават функцията на невроните и водят до компрометиране на зрението [28]. OCT дава сведения за ранната невродегенерация в ретината и може да помогне да се предвиди развитието на микроваскуларна болест в диабетната ретина.

Друг метод за регистрация на ранни патологични промени в ретината е електроретинограмата. Светлинното дразнене предизвиква биоелектрични потенциали в ретината, които могат да се уловят чрез специфични електроди и да се изобразят под формата на крива. Мултифокалната електроретинограма (ЕРГ) е обективен еквивалент на зрителното поле при едновременното оценяване на приблизително 100 ретинни локализации. Локалните потенциали съдържат компоненти от всички слоеве на ретината. По тази причина мултифокалната ЕРГ е чувствителен диагностичен индикатор



Фиг. 2. Слоевете на ретината, изобразени на ОСТ.

тор за все още скрити заболявания на ретината. Слойът на ганглийните клетки и на аксоните, формиращи зрителния нерв е представен на мултифокалната ЕРГ и е с оценяема стойност при разкриването и проследяването на ранните невродегенеративни ретинни нарушения при пациенти със ЗД [31].

Клинично значение на диабетната невродегенерация на ретината

Тъй като невродегенерацията на ретината при диабетно болни може да се окаже ранен белег в развитието на болестта, редица автори търсят доказателства, че тя предшества съдовите увреди. Изследвания, проучващи изтъняването на невроретината (вкл. RNFL и GCIPL), са правени сред групи пациенти, болни от ЗД тип 1 и ЗД тип 2.

1. Захарен диабет тип 2

Hill W., Van Dijk et al. получават резултати, според които вътрешните ретинални слоеве - RNFL, GCL и IPL в макулата при пациенти с начален стадий ДР и ЗД тип 2 са изтънени в сравнение със здравите контроли [32].

Chhablani J. et al. демонстрират, че ОСТ технологията позволява да се установят значителни промени в GCIPL и RNFL при диабетици без ДР, сравнени със здрави контроли. Тези ретинални слоеве при болните от ЗД тип 2 са значимо по-тънки от същите при контролната група здрави индивиди. В това проучване се оценяват и увредите в папило-макулното снопче, където също има изтъняване на GCIPL при пациенти с диабет тип 2, без значение от тежестта на ДР. Авторите стигат до извода, че ранното изтъняване на вътрешните слоеве на ретината при болните от диабет тип 2, е налице преди да се появят видими съдови признаци за ДР [30].

Още редица клинични проучвания [33] сред пациенти диабетици (тип 2) дават сходни резултати - изтъняването на ретинният неврофибрилерен слой и на слоя ганглийни клетки, видяно на оптична кохерентна томография, може да служи за ранен белег на невродегенерация на ретината при пациенти с начална или липсваща ДР [34].

Pierro et al. изследват също RNFL при диабетици, но не установяват изтъняване на този слой при пациентите с ранен стадий на ДР. Авторите отдават тези резултати на това, че в тяхното проучване е измерен перипапиларния RNFL, а не макулния RNFL.

2. Захарен диабет тип 1

Резултатите от измерването на ретинната дебелина с ОСТ при пациенти, болни от ЗД тип 1, са малко по-

противоречиви [17]. От една страна Hill W., Van Dijk et al. намират, че вътрешните слоеве на ретината изтъняват при диабетици тип 1 с минимална ДР, установявайки сигнификантно намаление на дебелината на слоя ганглийни клетки, плюс вътрешния плексиформен слой и вътрешния ядрен слой в парацентралната област на макулата при тези пациенти [35]. С тези резултати авторите потвърждават резултатите от редица предходни проучвания по въпроса [10, 36, 37, 38]. F. Picconi et al. също откриват значително изтъняване на вътрешния ядрен слой при болни от диабет тип 1 без ДР, сравнено със здрави контроли. Освен това те установяват намалена дебелина на RNFL при тези пациенти, като обясняват резултатите си с прогресивна загуба на ганглийни клетки и астроцити [39].

От друга страна съществуват проучвания, които не откриват разлика между изследваните ОСТ параметри на пациенти със ЗД тип 1 (такива с и без ДР) и здравата контролна група. Авторите са на мнение, че ДР без макулен едем при пациенти със ЗД тип 1 не може да бъде рано установена с ОСТ [40].

Първото проведено от нас проучване върху микроструктурните промени в макулата при болни със захарен диабет без (60 очи) или с начална диабетна ретинопатия (60 очи) не установи статистически значима разлика между дебелините на NFL и GCIPL при изследваните групи пациенти, както и при сравнение със здрави контроли (60 очи). Намерената обаче значима негативна корелация между дебелината на GCIPL и продължителността на диабета, и между NFL+GCIPL и продължителността на диабета, все пак поддържа хипотезата за настъпващите в ретината невродегенеративни промени в хода на протичането на заболяването [41]. Всичко това обуславя необходимостта от нови, по-обширни изследвания, които биха доказали, че невродегенеративните промени в ретината предхождат микросъдовите при болни със захарен диабет.

Заключение

Литературните данни сочат, че невродегенерацията на ретината е ранен етап в развитието на диабетната ретинопатия. С развитието на технологиите в медицината, в момента съществуват неинвазивни методи за диагностика на диабетната ретинална невродегенерация в реално време. Това може да допринесе за по-добро разбиране на заболяването, прогнозиране на неговата прогресия, както и да има роля в разработването на ново терапевтично поведение.

Литература:

1. Wang NL. Neurodegeneration in Diabetic Retinopathy: Current Concepts and Therapeutic Implications. *Chin Med J (Engl)* 2016 Dec 20; 129, 24:3001-3.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May; 27, 5:1047-53.
3. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Feb; 52, 2:1156-63.
4. Villarreal M, Ciudin A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes* 2010 May 15; 1, 2:57-64.
5. Kuwabara T, Cogan DG. Studies of Retinal Vascular Patterns: Part I. Normal Architecture. *Arch Ophthalmol* 1960 Dec 1; 64, 6:904-11.
6. Lerman S. Diabetic Retinopathy. *Can Med Assoc J* 1956 Aug 1; 75, 3:191-3.
7. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2012 Mar 29; 366, 13:1227-39.
8. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 May 10; 113, 19:E2655-64.
9. Dhasmana R, Sah S, Gupta N. Study of Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Patients with Diabetes Mellitus Using Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *J Clin Diagn Res JCDR* 2016 Jul; 10, 7:NC05-NC09.
10. Bialosterski C, van Velthoven MEJ, Michels RPJ, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007 Sep; 91, 9:1135-8.
11. Barber et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9710447>.
12. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008 Sep 15; 586, 18:4401-8.
13. Park SH, Park JW, Park SJ, Kim KY, Chung JW, Chun MH, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia* 2003 Sep; 46, 9:1260-8.
14. Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, Nakagawa H. Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol* 2002 Sep; 22, 3:161-70.
15. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes* 2003 Feb; 52, 2:506-11.
16. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Siekierka H, Wykretowicz A, Szczepanik A, Klimas R. Evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Leukoc Biol* 1987 Nov; 42, 5:519-23.
17. Araszkiewicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Retinal Neurodegeneration in the Course of Diabetes-Pathogenesis and Clinical Perspective. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14, 8:805-9.
18. Eshaq RS, Wright WS, Harris NR. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy. *Redox Biol* 2014 Apr 18; 2:661-6.
19. Lieth E, Barber AJ, Xu B, Dice C, Ratz MJ, Tanase D, et al. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998 May; 47, 5:815-20.
20. Li Q, Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Sep; 43, 9:3109-16.
21. Carmeliet P, Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. *Nature* 2005 Jul; 436, 7048:193.
22. García-Ramírez M, Hernández C, Simó R. Expression of erythropoietin and its receptor in the human retina: a comparative study of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008 Jun; 31, 6:1189-94.
23. Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M, Geidel S, Kuck K-H. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res* 2002 Sep; 64, 2:326-33.
24. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014 Jan 1; 25, 1:23-33.
25. Eisma JH, Dulle JE, Fort PE. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues. *World J Diabetes* 2015 Mar 15; 6, 2:312-20.
26. Țălu S-D. Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Retinal Diseases [Internet]. *International Scholarly Research Notices*. 2013 [cited 2018 Jan 25]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ism/2013/910641/>.
27. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye Lond Engl* 2009 Sep; 23, 9:1824-30.
28. Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res* 2015 Sep; 48:160-80.
29. Choi JA, Kim HW, Kwon JW, Shim Y, Jee DH, Yun JS, et al. Early inner retinal thinning and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetes. *PLOS ONE* 2017 Mar 23; 12, 3:e0174377.
30. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 Oct; 56, 11:6333-8.
31. Коев/Коев К/К, Георгиев/Georgiev P/R. Приложение на мултифокална електроретинограма при заболявания, засягащи ретината. Application of multifocal electroretinogram in diseases affecting the retina [Internet] 2011 Nov [cited 2018 Jan 25]; Available from: <http://nt-cmb.medun.acad.bg:8080/jspsui/handle/10861/447>.
32. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 May 14; 53, 6:2715-9.
33. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993 Aug; 100, 8:1147-51.
34. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2010 Mar; 16, 3:MT15-21.
35. van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, DeVries JH, Michels RPJ, et al. Selective Loss of Inner Retinal Layer Thickness in Type 1 Diabetic Patients with Minimal Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 Jul; 50, 7:3404-9.
36. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008 Mar; 115, 3:533-539.e2.
37. Nilsson M, von Wendt G, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007 Dec; 91, 12:1596-8.
38. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye Lond Engl* 2009 Apr; 23, 4:884-9.
39. Picconi F, Parravano M, Ylli D, Pasqualetti P, Coluzzi S, Giordani I, et al. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. *Acta Diabetol* 2017 May; 54, 5:489-97.
40. Cireasi A, Amato MC, Morreale D, Morreale R, Di Giovanna F, Carità S, et al. OCT is not useful for detection of minimal diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2010 Sep; 47, 3:259-63.
41. Златарова З., Герчева Е, Йоцова Вл. Структурни промени в макулата при пациенти с диабет. *Известия на съюза на учените* 2017; 2:32-37.

antibiotic

...за да има светлина в очите ни!



www.antibiotic.bg

Антибиотик – Разград АД • гр. Разград 7200, бул. „Априлско въстание“ 68 • гр. София 1404, бул. „България“ 81Б, офис 10

Клинико-генетична диагностика на юношеската първична откритоъгълна глаукома

А. Попова

УМБАЛ „Александровска“, МФ, София

Clinical-genetic diagnosis of Juvenile-onset open-angle primary glaucoma

A. Popova

University Hospital “Alexandrovska”, Medical Faculty, Sofia

Резюме

Юношеската първична откритоъгълна глаукома (ЮПОЪГ) е едно от очните наследствени моногенни заболявания, за които са известни мутантните гени, а също и типът на унаследяването им. Съществуват индивидуални структурни и функционални очни промени при пациентите с ЮПОЪГ. Характерна особеност за тази патология е както генната, така и алелната хетерогенност. Разглеждат се клиничните и генетичните особености на ЮПОЪГ за своевременната клинично-генетична диагноза.

Ключови думи: откритоъгълна юношеска глаукома, първична глаукома, детска възраст, гени.

Abstract

Juvenile-onset open-angle primary glaucoma (JOAG) is one of the ocular inherited monogenic diseases for which the mutant genes are known, as well as the type of its inheritance. There are individual structural and functional eye changes in patients with JOAG. A characteristic feature of this pathology is both gene and allelic heterogeneity. The clinical and genetic features of JOAG are reviewed in a timely clinical-genetic diagnosis.

Key words: open-angle juvenile glaucoma, primary glaucoma, childhood, genes.

Въведение

Юношеската първична откритоъгълна глаукома (ЮПОЪГ) е рядка очна патология [13, 14, 19, 26, 37, 38, 40]. Днес ЮПОЪГ, първичната вродена глаукома и първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) при възрастни са включени в групата на първичните форми на глаукома [14, 25, 32]. Проучването на клинично-генетичните аспекти при индивиди с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) на молекулярно ниво е едно от актуалните направления в офталмогенетиката днес [11, 13, 18 - 21, 38, 40, 43].

ЮПОЪГ [OMIM: 137750; Orpha Number: 98977] е част от детските глаукоми. Детските глаукоми (ДГ) съставляват разнообразна група от фенотипно сходни увреждания, с различна етиология [14, 15, 28, 39]. Lotufo D (1989) отбелязва, че ЮПОЪГ е по-честа сред американците от африкански произход. ДГ като цяло са рядка патология в ежедневно практиката на офталмолога. Те се обсъждат както в глобалния проблем глаукома, така също и като част от редица глобални медико-социални проблеми - слепота, генетични заболявания, вродени заболявания, редки заболявания. Различните аспекти на ДГ са непрестанно дискутиран проблем в офталмологията [1, 2, 4 - 10, 11, 13 - 19, 22 - 27, 30 - 43]. Доказано е, че над 80% от ДГ са генетично детерминирани (моногенно обусловени, с различен начин на унаследяване), включително ЮПОЪГ и са обект на

насочени мултицентрови проучвания, включително на молекулярно-генетично ниво. Като цяло глаукомата при деца, с последиците ѝ, продължава да е една от честите причини за ниско зрение и слепота (едностранна или двустранна) от детска възраст [13, 14, 26].

В началото на XXI-ви век глаукомата бе характеризирана като „Тихият крадец на зрение“ (WHO, 2004; AAO, 2007), [14]. При деца глаукомната патология е коварният крадец на зрение, чиито усложнения съпътстват индивида през целия му живот. Не случайно мотото на световната глаукомна асоциация, в международната седмица на борба с глаукомата за 2018 година, е „Победи невидимата глаукома“ (Beat Invisible Glaucoma - BIG). Усилията за ограничаването на глаукомната патология продължават да са актуален и високо отговорен медико-социален проблем в световен мащаб [1, 14, 19, 25, 28, 40, 42].

Цел

Да се представят случаи на деца с юношеска първична откритоъгълна глаукома в клинично-генетичен аспект.

Материал и методи

Деца с ЮПОЪГ, преминали през Детско очно отделение (ДОО), Детски очен кабинет и Глаукомен кабинет на УМБАЛ „Александровска“, София.

За доказването на глаукомна патология са приложени

всички известни рутинни офталмологични методи, а по показания и специализираните (гониоскопия, пахиметрия, компютърна периметрия, изследване на неврофибрилерния слой - при децата, съдействащи за изследването; Ехобиометрия и ехография - по показания) [1, 14]. За клинично-генетичната оценка (КГ) са приложени генеалогичният анализ [37], метода за КГ оценка на очния фенотип при индивид с изолирана очна патология (А. Попова, 2001), консултации с педиатър, клиничен генетик и съответните изследвания, наличната предходна медицинска документация, където такава съществува, както и проучванията в литературата за ювенилната откритоъгълна глаукома.

Резултати и обсъждане

За период от 10 години (2000 - 2010), от общо проучени първично преминали 8447 деца, 316 са с различни форми на доказана ДГ. За първия период, от пет години (2000 - 2005), децата с ДГ съставляват 2.3%. В класифицирането на ДГ за този период липсват деца с ЮПОЪГ. За първия период в изследването не са включени децата, суспектни за глаукома. За втория период (2006 - 2010) децата с различни форми на доказана ДГ е по-висок - 5.27%, от първия, при $P_t < 0.001$, Табл. 1.

И във втората група липсват деца с ЮПОЪГ. Групата на децата, суспектни за глаукома включва 178 индивида.

ВОН 30 mmHg. При постъпването в ДОО за обстойно офталмологично изследване и диагностично уточняване и при двете деца бе констатирано ВОН 15 - 23 mmHg. Денонощните им криви, еластикривите, гониоскопията и компютърната периметрия не показаха патология. Находката в очните дъна при момичето показва междуочна дискорелация по съотношението екскавация/диск - 0.2 ПД в едното око и липса на екскавация в другото око. При момчето не съществуваше междуочна дискорелация при нито един от изследваните очни параметри или патологична находка за глаукомно увреждане. Не е провеждано антихипертензивно лечение. При изписването си и двете деца са без данни за глаукомна патология, с ВОН < 17 mmHg, но с препоръка за проследяване след 6 месеца. Родителите и на двете деца са клинично здрави, липсват данни за кръвнородствен брак. И двете деца са спорадични случаи в родословията си, от един и същи етнос са. В родословието на момичето бабата, по майчина линия, е с възрастова ПОЪГ. И при двете деца състоянието на очите е проследено за период от пет години (2010 - 2015).

При поредния контролен преглед (през 2015 г.) и двамата пациенти са без оплаквания. Констатирани са гранични стойности на ВОН - до 23 mmHg, измерено с безконтактен тонометър. Периметричните данни показват инициална глаукомна патология и при двамата. Не им е предписано лечение. Зрителната острота двустранно е нормална и при

Табл. 1. Честота и динамика на клинично-генетичните форми на детска глаукома (Детско очно отделение: 2000 - 2010 г.).

Година на проучването	Общо първично преминали деца: Новородено - 18 г.	Деца с доказана глаукома	Суспектни за глаукома деца
2000 - 2005	n = 4387	102 (2.3%)	Не са проучвани
2006 - 2010	n = 4060	214 (5.27%) $P_t < 0.001$	178 (4.38%)

Разгледани във възрастов аспект прави впечатление високият относителен дял, който заемат децата от новородено до 6-ия месец (51.7%), следвани от този над 3 - 18 годишна възраст (40.9%), Табл. 2. От суспектните за глаукома две деца са били суспектни за ЮПОЪГ. Едното дете е момиче на 13 г., а другото е момче на 17 г.

При първичния си преглед при районния офталмолог момичето е било с вътреочно налягане (ВОН) на двете очи 26 и 28 mmHg (на ДО, съответно на ЛО). При момчето само на едно око (ДО) е било констатирано повишено

двамата пациенти. Липсват други патологични промени от очния и от соматичния им статус. Препоръката ни и към двамата пациенти бе да се контролира очното им състояние два пъти годишно, ако липсват оплаквания (болка в очите, главоболие, зрителни смущения). При наличието на зрителни проблеми и/или субективни оплаквания веднага да се потърси консултацията с офталмолог.

Получените от нас резултати са в съответствие с литературните данни на чуждестранни автори, представлявали пациенти или данни за ЮПОЪГ [13, 14, 21, 26, 38].

Табл. 2. Възраст на децата, суспектни за глаукома (n = 178), към момента на изследването (Детско очно отделение: 2000 - 2010 г.).

Възраст	Брой деца	Проценти
20 дни (д.) - 6 месеца (м.)	92	51.7%
6 м. - 1 година (г.)	3	1.7%
1 г. 1 м. - 3 г.	10	5.7%
3 г. 1 м. - 13 г.	57	32%
> 13 - 18 г.	16	8.9%
ОБЩО	178	100%

Ювенилна първична откритоъгълна глаукома (ЮПОЪГ) - проучвания в литературата

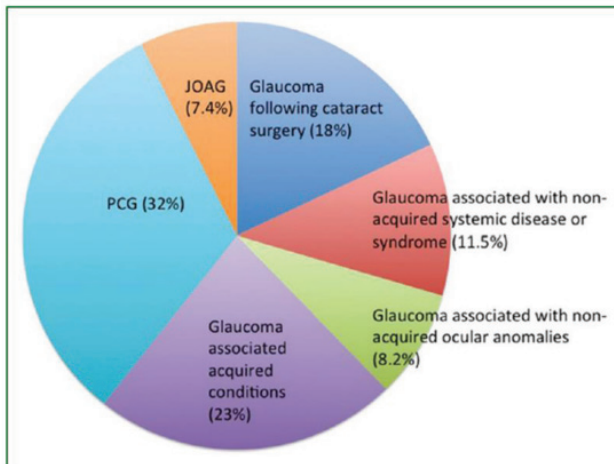
Съвременна дефиниция и класифициране на ЮПОЪГ

В класификацията на съвременния справочник по глаукома на европейската глаукомна асоциация (2014 г.) юношеската глаукома е включена към първичните вродени форми на детска глаукома с начало след 2 години (раздел 2.1.2), така и като самостоятелна нозологична единица при първичните откритоъгълни глаукоми с начало в юношеска възраст (раздел 2.2.4), [14]. Съвременната дефиниция на ЮПОЪГ е, че тя е глаукома с отворен иридокорнеален ъгъл и липса на други вродени очни аномалии или синдроми, като се проявява при индивиди между 3 - 35 години. Най-често липсват субективни оплаквания при пациентите. Повишеното ВОН се открива случайно в болшинството от случаите. Проследявано във времето при индивидите липсва увеличаване на размерите на очната ябълка. Според някои автори ЮПОЪГ е необичайна подгрупа на ПОЪГ при възрастни [15, 19, 23].

Епидемиологични проучвания на ЮПОЪГ

В достъпната литература съвременните епидемиологични проучвания на ЮПОЪГ са по-малко на брой отколкото тези при възрастни с ПОЪГ. Според едни автори ЮПОЪГ обхваща около 4% от случаите на детска глаукома (когато ЮОЪГ е определена като идиопатична глаукома и възниква при деца над 3-годишна възраст), [13, 19]. У нас, в контингент на зрително увредени деца, относителният дял на юношеската глаукома е 0.4% в групата на децата с автозомно-рецесивни (АР) заболявания [2]. В неотдавнашно популационно проучване на чуждестранни автори се съобщава, че честотата на ЮОЪГ е 0.38 на 100 000 жители, на възраст между 4 и 20 години [38]. По данни на Hognuet A. и сътр. (2016) с ЮОЪГ са 7.4% от проучените 205 деца с глаукома, Фиг. 1 [23].

По данни на Park SC (2007) ЮОЪГ често е съпътствана от миопия и високи стойности на ВОН, което е с широка флукутация (24 - 50 mmHg). Честотата на юношеската



Фиг. 1. Относителен дял на различните клинични форми на детска глаукома при 205 деца (по Hognuet A, Grajewski A, Hodapp E, Year T, 2016), [23].

глаукома в САЩ е 1 на 50 000 индивида. Честотата ѝ е пониска когато този резултат е сравняван с другите клинични форми на детска глаукома [30].

Не е отбелязан риск от летален изход на индивиди с юношеска глаукома. Юношеската глаукома е изучавана насочено в Япония, Франция, Канада, Америка, Германия, Англия, Ирландия, Италия и Испания. Еднакво са засегнати и двата пола. Насочено мониторираните деца от фамилии с анамнеза за възрастова откритоъгълна глаукома най-често са на възраст между 5 - 10 години. При спорадичните случаи, когато липсват пациенти с възрастова глаукома фамилно, индивидите, суспектни за ЮПОЪГ най-често са на възраст между 15 - 20 години, проследени активно във времето [13, 14, 19, 26, 38]. Реалната честота на ЮПОЪГ у нас не е известна.

Симптоми и находки при ЮПОЪГ

Доказано е, че при индивидите с ЮПОЪГ, особено в суспектните и началните стадии, най-често липсват субективни оплаквания. Ако такива присъстват те са свързани сабнормното повишаване на ВОН (до 30-50 mmHg) - наличието на главоболие или смущения в адаптацията към тъмно, или зрителни смущения. При изследването на индивидите трябва да липсват патологични промени в иридо-корнеалния ъгъл или в предно-задните размери на очната ябълка. Обикновено липсват вродени структурни промени в предния или задния очен сегмент. Находката в очните дъна - офталмоскопична или чрез изследване с оптичен кохерентен томограф и компютърна периметрия е индивидуално вариабилна и зависи от стадия на глаукомния процес, ако такъв съществува или може да се докаже при първичния преглед. Нормалните вариации, както и граничните стойности във ВОН, размерите на структурите и параметрите им, изграждащи топографията на предния и на задния очен сегмент, и специално на очното дъно, могат да създават диагностични и диференциално-диагностични проблеми [13, 14, 19, 24, 26, 32, 38, 42].

ЮПОЪГ - съвременни критерии за диагнозата [14]

- Вътреочно налягане (ВОН) ≥ 24 mmHg, измерено с апланационния тонометър на Goldmann при първото хоспитализиране, при гониоскопия - отворен иридокорнеален ъгъл.
- Да се докаже наличието на Глаукомна оптична невропатия.
- Да се констатират глаукомни периметрични промени [Humphrey 740 Visual Field Analyzer, програма 30-2].
- Пациенти на възраст между 10 и 40 години.
- Анамнеза: Насочена фамилна анамнеза за глаукома, пол, продължителност на проследяването, брой на лекарствата, използвани за понижаване на ВОН, употреба на стероиди, основните оплаквания при първоначалното посещение и възрастта.
- Офталмологично изследване: биомикроскопия, зрителна острота с оптимална корекция, централна дебелина на роговицата, наличие на рефрактивна грешка, OCT.

Клинико-генетични проучвания на ЮПОЪГ

Клиничните и генетичните проучвания на индивидите с юношеска глаукома вървят успоредно. Те следват етапите в изучаването на глаукомната патология в клиничен аспект,

уточняването на клиничните ѝ форми, както и на причините за възникването им във времето. Началото на клинично-генетичните (КГ) проучвания на глаукомите е от края на XIX-тият век (Graefe AV, 1857, 1863; Donders, 1862 и др.). Проучванията продължават през целия XX-ти век (Barkan O, 1938; Goldman H, 1973; Drance St, 1977 и др.), [14, 16, 28, 34, 39], провеждат се и днес [1, 2, 4 - 8, 10, 11, 13, 14, 17 - 21, 23 - 33, 35 - 38, 40 - 43]. В края на XX-ти и началото на XXI-ви век бяха иницирани и проведени няколко мултицентрови проучвания на глаукомата. Във всеки един от тях бяха изследвани огромен брой пациенти с глаукома, суспектни за глаукома индивиди и на доброволци [Collaborative Normal Tention Glaucoma Study (1998), Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (1998; 2001), Advanced Glaucoma Intervention Study (1998; 2000; 2002), Early Manifest Glaucoma Trial (1999; 2002; 2003); Ocular Hypertension Treatment Study (2001; 2002)], [14]. Бе надградено постигнатото, дадено бе съвременно обяснение за етиологията, патогенезата, диагностиката, лечението и превенцията на глаукомната патология. Литературата изобилства с информация за ЮПОЪГ в различни аспекти. След официалното приключване на двата грандиозни проекта за картиране на човешкия геном (2003 г.) и последвалите го проекти - се създават за клинично приложение тестове за ранна КГ диагностика на индивиди с предразположение към глаукома (Ocu-Gene; EyeGene; GlaucoGene). Вече съществуват и тестове за панелно проучване на някои форми на глаукома - при деца и при възрастни [15, 18, 20, 24, 25, 29, 35, 36, 40, 42].

Клинично-генеалогични проучвания

По данни на Waardenburg (1961; 1963) и Sorsby (1970) фамилените проучвания на индивиди с юношеска глаукома се появяват в литературата в началото на 30-те години на XIX-тият век. Това е времето когато се въвежда генеалогичният анализ в клиничната офталмология [34, 39], но все още липсват единни международни стандарти за класифициране на глаукомата. Courtney RH и Hill E (1931) описват 18 случая на индивиди с ЮОЪГ в 5 генерации [28]. Някои автори считат, че патологията е с автозомно-доминантен (АД) начин на унаследяване. По-късно и други автори са на същото мнение [21]. Crombie AL и Cullen JF (1964) представят резултатите от изследването на 11 члена в 5 генерации, Harris (1965) проучил 16 случая в 3 генерации [28]. Stokes WH (1940), Allen TD и Ackerman WG (1942) описват спорадични случаи, но с наличие на кръвни родственици с възрастова глаукома [28]. Някои автори обсъждат автозомно-рецесивен (АР) начин на унаследяване, като предполагат единен генетичен фактор за възникване на глаукома с различно начало на клинична изява [21]. Следват поредица от генеалогични проучвания на различни чуждестранни автори, комбинирани с приложението и на цитогенетични, и на молекулярно-генетични изследвания - Lotufo D et al. (1989), Sheffield VC et al. (1993), Richards JE et al. (1994), Wiggs JL et al. (1995) и др. [28]. Генеалогичният анализ намира до днес приложение в изучаването на КГ аспекти на детските глаукоми и възможността за доказването на клинично-генетичен полиморфизъм на организмово ниво [38]. Литературните данни от проучването на индивиди с различни форми на глаукома на молекулярно ниво, с възможностите на новата генерация секвенционни методи, доказаха 66 локуса с 76 гени, които са свързани с ПОЪГ до момента [28]. Необходими са още проучвания, за да се потвърди тяхната

роля в патологията на заболяването. Генетичните мутации в различни популации са идентифицирани чрез различни генетични изследвания. Установено е, че около 5% от индивидите с ПОЪГ - независимо от възрастта им глаукомата се дължи на единични гени (моногоенно детерминирана), това са т.н. „Менделиращи форми“ на глаукома. Такава е ЮПОЪГ. Съществуват и други форми на глаукома, причинени от комбинираните ефекти на много генетични и екологични рискови фактори, всеки от които не действа самостоятелно, за да причини глаукома - мултифакторна генеза, каквато е ПОЪГ при възрастни [25, 28].

Генни локуси и гени, асоциирани с ЮОЪГ

Научно е доказано е, че ЮОЪГ е моногенно детерминирана патология. Типът на унаследяване е АД, но макар и рядко е описан и АР. В Табл. 3 са представени литературните данни за по-често срещаните гени, отговорни за изявата на глаукомна патология [23, 25, 28]. За възникването на ЮПОЪГ гените, описани в литературата до сега, са два - Myocilin gene (MYOC) и CYP1B1 gene [11, 15, 17, 18, 20, 21, 23 - 25, 27 - 29, 31 - 33, 35 - 38, 40 - 43].

Myocilin (MYOC) ген

Синоними: Myocilin, trabecular meshwork inducible glucocorticoid response (TIGR); Trabecular meshwork-induced glucocorticoid response protein; JOAG; JOAG1; GLC1A; GPOA.

Миоцилиновият ген (OMIM: 601652) е описан за първи път от Escibano и съавт. (1995). Той кодира протеина миоцилин, който има ключова роля за регулацията на вътреочното налягане при човека (ВОН). Мутантен миоцилинов протеин е констатиран в трабекуларния апарат и цилиарното тяло. Stone и съавт. (1997) идентифицират този ген за първи път при пациенти с ЮОПЪГ. Миоцилиновият ген е картиран върху дългото рамо на хромозома 1 (1q24.3) чрез In Situ Hybridation (FISH) от Kubota и сътр. (1997). Схематично MYOC ген, представен на Фиг. 2, е с дължина 20 килобази, съдържа 3 екзона (I: 604 бази; II: 126 бази; III: 728 бази) и два интрона (Faiq M, Sharma R, Dada R et al., 2013).



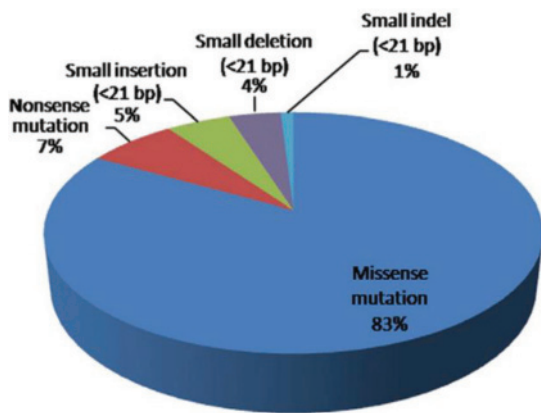
Фиг. 2. Схематично представяне на миоцилиновия ген (no Faiq M, Sharma R, Dada R et al., 2013), [15].

Различни мутации в този ген са констатирани от различни чуждестранни автори. Проценти за идентифицираната мутация са представени на Фиг. 3. От нея се вижда, че най-висок процент (83%) заемат „missens“ мутациите. Различни мутации - над 20 в MYOC ген се срещат при 10 - 20% от изследваните индивиди с ЮПОЪГ. При възрастни с ПОЪГ мутации в MYOC ген са констатирани само при 3 - 4%. При фамилените случаи унаследяването е по автозомно-доминантен начин (АД).

Табл. 3. По-често срещани кандидат гени, асоциирани с глаукома [23, 25; 28].

Myocilin (MYOC)* или TIGER ген
3 - 4% - възрастни;
10 - 20% - ЮОЪГ [OMIM:137750]
Optineurin (OPTN) >16% - случаи с НТГ
WD repeat-containing protein 36 (WDR36 = GLC1G = TA-WDRP = TAWDRP = UTP21)
1.6 - 17%
Neurotrophin-4 (NTF4)
1.7% (европейци); <1% (китайци)
APOE
TNF
TLR4
OPA1
TP53
CYP1B1* - ПВГ [4.6% (Caucasians);
18.6% (Indian population)]; ЮОЪГ
CAV1/CAV2rs4236601
SRBD1
ELOVL5
TBK1 (1.3% от случаите с НТГ)
TMCO1 (rs4656461[G])
CDKN2B-AS1 (rs4977756[A])

* - гени, констатирани при индивиди с юношеска откритоъгълна глаукома (ЮОЪГ); Процентите, дадени при CYP1B1 гена се отнасят основно за индивиди с първична вродена глаукома (ПВГ); НТГ - нормотензивна глаукома.



Фиг. 3. Процент на идентифицираната мутация в миоцилиновия ген (MYOC) при индивиди с ПОЪГ [25].

CYP1B1 ген

Синоними: *Cytochrome P450; P4501B1*.

Освен мутации в MYOC ген в литературата са описани случаи на пациенти с ЮОЪГ и мутации в гена CYP1B1. CYP1B1 генът (OMIM: 601771) е първият ген, идентифициран при деца с Първичната вродена форма на глаукома (ПВГ), а по-късно и при пациенти с предносегментна дисгенеза тип 6, ЮОЪГ и ПОЪГ при възрастни. Генът е картиран върху късото рамо на 2-ра хромозома (Tang et al. (1996), [28]). По литературни данни CYP1B1 генът е с честота 4.6% в бялата

раса и 18.6% при индийско население [28]. В последното десетилетие бе констатиран и втори ген за ПВГ - LTBP2, структурно близък до фибрилиновия ген. ПВГ се унаследява по аутозомно-рецесивен (AR) начин, независимо от етиологията си, за разлика от ЮОЪГ, която е с АД унаследяване. Гените CYP1B1 и LTBP2 са констатирани при индивиди с глаукома и в българската популация [5, 7, 8, 10, 33]. Генното разнообразие, хетерогенността - генна и алелна са основни причини за съществуването на клинично-генетичен полиморфизъм при ЮОЪГ.

Важно за глаукомата в детска възраст

Патологията е рядка, но с прогресиращ ход, преобладават спорадичните случаи (липса на фамиленост), клиничната картина е разнообразна - от липса на симптоматика, до типични промени в окото. Поради всичко представено:

- Необходимо е непрестанно да се мисли за глаукома и в детска възраст, и тя да се търси насочено.
- Да се познават критериите, симптомите и находките, както и всички клинични форми на глаукома в детска възраст и особеностите ѝ при отделните клинично-генетични форми.
- Да се познават усложненията на различните клинично-генетични форми на детската глаукома.
- Своевременно да се изследват и да се проследяват suspectните за глаукома деца заедно с техните кръвни родственици.
- При фамилиите с възрастова първична глаукома насочено да се уточнят и да се изследват рисковите за глаукома деца.

Заклучение

Клинико-генеалогичният анализ позволява да се изучава насочено клиничко-генетичния полиморфизъм на ЮПОЪГ на организмово ниво. Екзомният анализ дава възможност да се изучава хетерогеността и алелния полиморфизъм на молекулярно ниво. Поради това, че патологията е рядка, а болшинството от случаите с ЮПОЪГ са спорадични и в началните стадии липсват обективни данни за глаукомна патология такава трябва да се търси активно, насочено, чрез скринингови програми. Молекулярно-генетичните методи ще подпомогнат ранната клиничко-генетична диагноза при пациенти със съмнение за ЮПОЪГ основно в случаите с фамилна обремененост от възрастова ПОЪГ. Клиничко-генетичните познания и проучвания на глаукомите са от съществено значение за съвременната профилактика и за ограничаването на слепотата от детска глаукома, доколкото това е възможно.

Литература:

- Петкова Н. и кол. Глаукоми. Съвременни класификация, патогенеза, диагностика, лечение. Второ преработено и допълнено издание. ИК СТЕНО, 2006, Варна.
- Попова А. Клиничко-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис. 1994, София.
- Попова А. Метод за клиничко-генетична оценка на очния фенотип при индивид с вродена изолирана очна патология. Република България, Патентно ведомство. Патент за изобретение №63067/23 април 2001, София.
- Попова А. Суспектна глаукома в детска възраст. Български форум глаукома 2011; 1, 1, 37-40.
- Попова А. Клиничко-генетичен полиморфизъм на първичната вродена форма. Български форум глаукома 2012; 2, 6, 52-56.
- Попова А, И. Петкова, С. Чернинкова, П. Василева, Д. Тончева. Редки болести в офталмологията. В „Редки генетични болести“. Д. Тончева и кол., Част II, с. 720-756. ИК Симелпрес 2014; 1007.
- Попова А. Глаукоми в детска възраст и медико-генетично консултиране. Глаукоми 2016; V, 2, ИК Стено, 30-35.
- Чернинкова С, И. Търнев, Д. Азманов и др. Клинична симптоматика и генетични проучвания при първична конгенитална глаукома. Български форум глаукома 2012; 2, 1, 36-40.
- Anderson DR, Patella VM. Automated Static Perimetry. (2nd Ed). St. Louis: Mosby and Co; 1999; 76-159; 152-53; 204 - 11.
- Azmanov D, Dimitrova S, Florez L, Cherninkova S, Draganov D, Morar B, Saat R, Juan M, Arostegui J, Ganguli S, Soodyall H, Chakrabarti S, Padh H, Lopez-Nevot M, Chernodrincka V, Anguelov B, Majumder P, Angelova L, Kaneva R, Mackey D, Tournev I, Kalaydjieva L. LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. European Journal of Human Genetics 2011; 19:326-333.
- Braghini CA, Neshich IAP, Neshich G et al. New mutation in the myocilin gene segregates with juvenile-onset open-angle glaucoma in a Brazilian family. 2013 Elsevier B.V. Open access under the Elsevier OA license, Available online 5 April 2013; Gene 523, 2013; 50-57.
- Chakravarti, MBBS. Assessing Precision of Hodapp-Parrish-Anderson Criteria for Staging Early Glaucomatous Damage in an Ocular Hypertension Cohort: A Retrospective Study. Asia-Pac J Ophthalmol 2017; 1:21-27.
- Dahl AA. Juvenile Glaucoma. Medscape, Updated: Dec 14, 2016.
- European Glaucoma Society Guidelines. Terminology and Guideline for Glaucoma. IV-th Edition. www.eugs.org. 197, 2014 European Glaucoma Society - 2003-2016.
- Faiq MA, Shama R, Dada R, Mohanty K, Saluja D, Dada T. Genetic, Biochemical and Clinical Insights into Primary Congenital Glaucoma. J Curr Glaucoma Pract 2013 May-Aug; 7, 2: 66-84.
- François J. Heredity in Ophthalmology. Mosby, Saint Louis, 1961.
- Fingert JH. Primary open-angle glaucoma genes. Eye 2011; 25, 587-595.
- Fingert JH. The promise of genetic testing. Research may improve the diagnosis and treatment of glaucoma. Glaucoma today, may/june, 2016; 54-55.
- Fung DS, Roensch MA, Kooner KS, et al. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. Clin Ophthalmol 2013; 7:1739-46.
- Gemenetzi M, Yang Y, Lotery AJ. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment. Eye 2012; 26, 355-369.
- Gupta V, Somarajan BI, Gupta S et al. The inheritance of juvenile onset primary open angle glaucoma. Clin Genet 2017 Aug; 92, 2:134-142.
- Henderer JD. Interpreting Visual Fields. Advice on using staging systems to make informed treatment decisions. Glaucoma Today 2004; 27-30, July/August.
- Hoguet A, Grajewski A, Hodapp E, Chang TChP. A retrospective survey of childhood glaucoma prevalence according to Childhood Glaucoma Research Network classification. Indian Journal of Ophthalmology 2016; 64, 2, 118 -123 [Downloaded free from http://www.ijo.in on Saturday, April 21, 2018, IP: 130.204.84.141].
- Kader MA, Namburi P, Ramugade S et al. Clinical and genetic characterization of a large primary open angle glaucoma pedigree. Journal Ophthalmic Genetics 2017; 3, 38.
- Kumar S, Malika MA, Goswami S. et al. Candidate genes involved in the susceptibility of primary open angle glaucoma. Gene 577 2016; 119-131.
- Kwon Y, Lee EJ, Han JCh, Kee Ch. Clinical Characteristics of Juvenile-onset Open Angle Glaucoma. Korean J Ophthalmol 2016; 30, 2:127-133.
- Micheal S, Ayub H, Zafar SZ et al. Identification of novel CYP1B1 gene mutations in patients with primary congenital and primary open-angle glaucoma. Clin Exp Ophthalmol 2015 Jan-Feb; 43, 1:31-9.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, April 9-th, 2018.
- Ozel AB, Genome-wide association study and meta-analysis of intraocular pressure. Hum Genet 2014; January, 133, 1:41-57.
- Park SC, Kee C. Large diurnal variation of intraocular pressure despite maximal medical treatment in juvenile open angle glaucoma. J Glaucoma 2007; 16:164-8.
- Safarzi M, Stoilov J. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. Eye 2000; 14:422-428.
- Samuelson TW. Juvenile Glaucoma: At the Crossroads of Microinvasive and Traditional Glaucoma Surgeries. J Cataract Refract Surg 2015; 41.
- Safarzi M, Stoilov J. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. Eye 2000; 14:422-428.
- Sorsby A. Ophthalmic Genetics. Second Edition London 1970.
- Souzeau E, Glading J, Ridge B et al. Predictive genetic testing in minors for Myocilin juvenile onset open angle glaucoma. Clin Genet 2015; 88, 6:584-8.
- Souzeau E, Tram KH, Witney M et al. Myocilin Predictive Genetic Testing for Primary Open-Angle Glaucoma leads to early identification of at-risk individuals. Ophthalmology 2017; 124, 3, 303-309.
- Traboulsi EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition 2011; 994 Oxford.
- Turalba AV, Chen TC. Clinical and genetic characteristics of primary juvenile-onset open-angle glaucoma JOAG. Semin Ophthalmol 2008 Jan-Feb; 23, 1:19-25.
- Waardenburg PJ, A Franceschetti, D Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. Blackwell Scientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
- Wiggs JL, Hauser MA, Abdrabou W. The NEIGHBOR Consortium Primary Open Angle Glaucoma Genome-wide Association Study: Rationale, Study design and Clinical variables. J Glaucoma 2013 September; 22, 7: 517-525.
- Yang Y, Shi Y et al. Identification of a novel MYOC mutation in a Chinese family with primary open-angle glaucoma. Gene 2015; 571, 2. DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.042 Source: PubMed.
- Zhang X, Dastiridou A, Francis BA, Tan O, Varma R, Greenfield DS, Schuman JS, Sehi M, Chopra V, Huang D. Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Baseline Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Structural Risk Factors for Visual Field Progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. Am J Ophthalmol 2016 Dec; 172:94-103.
- Zhuo YH, Wei YT, Bai YJ et al. Pro370Leu MYOC gene mutation in a large Chinese family with juvenile-onset open angle glaucoma: correlation between genotype and phenotype. Mol Vis 2008 Aug 22; 14:1533-9.